

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Strahlentherapie und Radioonkologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka

**10 Jahre Intraoperative Radiotherapie des frühen Mammakarzinoms:  
Analyse der Langzeitergebnisse in Bezug auf die Lokalrezidivrate,  
das Überleben, sowie akute, subakute und chronische Toxizität**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sophie Elisabeth Charlotte Mehl

aus  
Kiel

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Harald Sommer  
Prof. Dr. Thomas Mussack

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiterinnen: Dr. med. Dr. med. univ. Stefanie Corradini  
Dr med. Montserrat Pazos-Escudero

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2020

## Inhalt

<b>I</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>II</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>III</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Theoretische Grundlagen.....</b>	<b>3</b>
2.1.	Therapieübersicht des frühen Mammakarzinoms.....	3
2.2.	Radiotherapie.....	5
2.2.1.	perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation .....	5
2.2.2.	Boost-Bestrahlung .....	5
2.2.3.	Teilbrustbestrahlung.....	6
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
3.1.	Material .....	9
3.2.	Methodik.....	10
3.3.	Statistische Analyse.....	12
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>12</b>
4.1.	Charakterisierung des Kollektivs:.....	12
4.1.1.	Alter .....	12
4.1.2.	Lokalisation des Tumors .....	13
4.1.3.	Erstauftreten des Tumors.....	14
4.1.4.	Applikatorgröße .....	17
4.1.5.	Studieneinschluss.....	18
4.1.6.	IORT allein oder als Boost .....	18
4.1.7.	Follow-up-Zeit .....	20
4.1.8.	Histologie.....	21
4.1.9.	TNM Klassifikation.....	21
4.1.10.	Grading .....	23
4.1.11.	Rezeptorstatus .....	23
4.1.12.	Operative Details .....	25
4.1.13.	Adjuvante systemische Therapie .....	26
4.2.	Lokale Kontrolle .....	28
4.3.	Überleben.....	30
4.4.	Lokale Toxizität .....	30
4.4.1.	Akute Toxizität .....	30
4.4.2.	Radiogene Toxizität .....	32
4.4.2.	Subakute Toxizität .....	32
4.4.3.	Spättoxizität .....	33
4.5.	Beeinflussende Faktoren .....	41
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	41
5.2.	Diskussion der Methode .....	42
5.3.	Diskussion der Ergebnisse.....	43
5.3.1.	Primäres Outcome: Lokale Kontrolle und Überleben.....	43
5.3.2.	Sekundäres Outcome: Toxizität.....	46
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>

<b>8. Danksagung .....</b>	<b>63</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>64</b>
<b>10. Eidesstaatliche Versicherung .....</b>	<b>66</b>

## **I Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1a: IORT am OP-Situs.....	9
Abbildung 2: Altersverteilung I.....	12
Abbildung 3: Altersverteilung II.....	13
Abbildung 4: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven im Gesamtkollektiv.....	14
Abbildung 5: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven in Gruppe I.....	15
Abbildung 6: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven in Gruppe II.....	16
Abbildung 7: Applikatorgrößenverteilung im Gesamtkollektiv.....	17
Abbildung 8: Verteilung von IORT allein und IORT als Boost in den Gruppen.....	18
Abbildung 9: Dosisverteilung der perkutanen Radiotherapie im Gesamtkollektiv.....	19
Abbildung 10: Follow-up-Zeiten des Gesamtkollektivs.....	20
Abbildung 11: Verteilung des Gradings im Gesamtkollektiv.....	23
Abbildung 12: R-Status nach IORT in Gruppe I und II.....	26
Abbildung 13: Lokalrezidiv-freies Überleben des Gesamtkollektivs.....	28
Abbildung 14: Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs unabhängig von der Todesursache.....	29

## II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation der Tumoren im Gesamtkollektiv.....	13
Tabelle 2: Histologie der Tumoren im Gesamtkollektiv.....	21
Tabelle 3: Tumorstadien im Gesamtkollektiv.....	21
Tabelle 4: Hormonrezeptorstatus-Verteilung im Kollektiv.....	24
Tabelle 5: Adjuvante systemische Therapien.....	27
Tabelle 6: Übersicht akuter Komplikationen.....	30
Tabelle 7: Übersicht subakuter Komplikationen.....	32
Tabelle 8: Vorkommen von Retraktionen im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	33
Tabelle 9: Vorkommen von Retraktionen im Vergleich zwischen Studien- und Studienlosen Patientinnen.....	33
Tabelle 10: Vorkommen von Fibrose im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	34
Tabelle 11: Vorkommen von Fibrose im Vergleich zwischen Studien- und Studienlosen Patientinnen.....	34
Tabelle 12: Vorkommen von Ölzysten im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	35
Tabelle 13: Schmerzhäufigkeiten im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	36
Tabelle 14: Vorkommen von Seromen im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	36
Tabelle 15: Vorkommen von Indurationen im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	37
Tabelle 16: Vorkommen von Hyperpigmentierung im Vergleich zwischen Gruppe I und II....	37
Tabelle 17: Vorkommen von Lymphödemen im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	38
Tabelle 18: Übersicht anderer Spätfolgen im Vergleich zwischen Gruppe I und II.....	38
Tabelle 19: Vergleich der Outcomes mit anderen Publikationen.....	43
Tabelle 20: Vergleich akuter Toxizitäten mit anderen Publikationen.....	45

Tabelle 21: Vergleich signifikanter Komplikationen mit anderen Publikationen.....	46
Tabelle 22: Vergleich chronischer Toxizitäten mit anderen Publikationen.....	48

### III Abkürzungsverzeichnis

BET	Brusterhaltende Therapie
Boost	lokale Bestrahlung als Dosisaufsättigung mit anschließender perkutaner Bestrahlung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIBH	Deep Inspiration breath hold-Technik
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EBRT	External beam radiotherapy (perkutane Radiotherapie)
EC	Polychemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid
ER+/-	Östrogenrezeptor (estrogen receptor) positiv/ negativ
FEC	Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
GEC-ESTRO	The Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) and the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)
Gy	Gray
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IOERT	Intraoperativen Elektronen Radiotherapie
IORT	Intraoperative Radiotherapie
kV	Kilo Volt
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
M+/-	Fernmetastasen vorhanden/ nicht vorhanden
N +/-	Lymphknoten befallen/ nicht befallen
n	Anzahl der Patienten
NaCl	physiologisch Natrium-Chlorid-Lösung 0,9%
NST	no special Type, entspricht dem duktalem Karzinom
PR+/-	Progesteronrezeptor positiv/ negativ
p-Wert	Signifikanzwert (p-value)
pRT	Perkutane Radiotherapie
R 0/1/2	Resektionsrand mikroskopisch tumorfrei/makroskopisch tumorfrei, aber mikroskopisch befallen/ makroskopisch befallen
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group Klassifikation der Nebenwirkungen
T	Tumorstadium den Primarius betreffend
WBI	Ganzbrustbestrahlung (Whole breast irradiation)
XOFT	Elektronische Brachytherapie mittels XOFT-Systems



## 1. Einleitung

Brustkrebs ist sowohl in Deutschland, wie auch weltweit, die häufigste diagnostizierte Krebserkrankung der Frau.<sup>50 3,8,57</sup> In Deutschland erkrankt ungefähr jede 8. Frau einmal in ihrem Leben an Brustkrebs, sodass im Jahr 2013 die Diagnose rund 71.640mal gestellt wurde.

<sup>1</sup> Im Jahre 2015 verstarben 18.136 Patientinnen an den Folgen einer Brustkrebserkrankung. Damit ist Brustkrebs die Krebserkrankung, an der hierzulande die meisten Frauen versterben.

<sup>76</sup> Bei Männern hingegen kommt Brustkrebs deutlich seltener vor. In 2014 erkrankten in Deutschland 650 Männer und 134 verstarben an dem Tumorleiden.<sup>30</sup> Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf das Mammakarzinom bei Frauen.

Der Fakt, dass sich die Inzidenz in Deutschland seit 1970 knapp verdoppelt hat, und sie weiterhin einen positiven Trend aufweist, zeigt die große Bedeutung der Krankheit.<sup>12</sup> Die steigende Häufigkeit lässt sich durch zwei Aspekte erklären. Zum einen treten einige der Risikofaktoren besonders in entwickelten Ländern vermehrt auf, und zum anderen werden durch Screening-Programme mehr Tumoren erkannt.<sup>6, 8</sup> Zu den vermehrt auftretenden Risikofaktoren in unserer Gesellschaft zählen vor Allem die Faktoren, die das Hormongleichgewicht beeinflussen, wie vermehrte Kinderlosigkeit, eine geringere Anzahl an Kindern, ein spätes Alter beim Gebären des ersten Kindes, sowie, die in den 2000ern häufig eingesetzte Hormonersatztherapie bei menopausalen Beschwerden.<sup>8</sup>

Krebs allgemein ist weithin bekannt als eine Krankheit des älteren Menschen, wobei Brustkrebs im Durchschnitt etwas jüngere Patientinnen betrifft. Während das Durchschnittsalter für die Diagnose anderer Krebsformen bei Frauen bei 68 Jahren liegt, ist die Patientin mit einer Brustkrebsdiagnose durchschnittlich erst 64 Jahre alt.<sup>1, 36</sup> Daher wird das Mammographie-Screening-Programm, welches in Deutschland seit 2005 besteht, für Frauen zwischen 50-69 Jahren angeboten. Die Teilnehmerinnen haben die Möglichkeit alle 24 Monate eine Mammographie durchführen zu lassen.<sup>50, 54</sup>

Diese epidemiologischen Zahlen verdeutlichen, welche Wichtigkeit einer ständigen Weiterentwicklung neuer Therapien und bestehender Therapie-Standards zukommt. Verbesserte Therapien haben das 5-Jahres-Überleben der Brustkrebspatientinnen von 69% im Jahr 1980 auf 88% in 2012 bereits stark erhöht.<sup>66</sup>

Da durch das Mammographie-Screening vermehrt Brustkrebs in frühen Stadien oder bereits in Vorstufen diagnostiziert wird, ist gerade hier der Bedarf neuer Therapieoptionen hoch.<sup>44, 54</sup> Gleichzeitig ist besonders in dieser Niedrig-Risiko-Gruppe die Kosten-Nutzen-Relation der Therapie für die Patientin besonders wichtig um eine Übertherapie zu vermeiden. Da diese

Patientinnen insgesamt eine gute Prognose mit niedrigem Rezidivrisiko haben, müssen sich Therapien im klinischen Alltag durch möglichst wenig Nebenwirkungen und Risiken auszeichnen, sowie auch gut durchführbar sein. Nur so wird eine Therapie der individuellen Risikoabwägung standhalten können.

Die Standardtherapie des frühen Mammakarzinoms beinhaltet derzeit eine -nach Möglichkeit- brusterhaltende Operation mit anschließender perkutaner Ganzbrustbestrahlung.<sup>50</sup> Die Idee der Teilbrustbestrahlung entwickelte sich aus Studien, welche zeigen konnten, dass sich die meisten Lokalrezidive im gleichen Quadranten wie der Ursprungstumor befanden.<sup>13, 28, 48, 84, 85</sup> Auch Studien von Mastektomie-Präparaten unterstützen die Idee der Teilbrustbestrahlung. Sie berichten, dass weitere „tumour foci“ in 60% der Fälle in einem Radius von 1cm vom Haupttumor, sowie in 40% in einem Radius von 2 cm lagen.<sup>37</sup> Die Teilbrustbestrahlung kann nach deutschem Therapiestandard bei Niedrigrisiko-Patientinnen mit frühem Mammakarzinom als alleinige Therapie angewandt werden und findet bei Hochrisiko-Patientinnen im Rahmen einer lokalen Dosisaufsättigung, der sogenannten Boost-Bestrahlung, statt.<sup>50</sup>

Die Intraoperative Radiotherapie mittels eines 50Kv-Gerätes („Intrabeam“) ist neben der konventionellen Multikatheter Brachytherapie<sup>77</sup>, der Ballon/Einzelkatheter-Brachytherapie (MammoSite- und andere)<sup>59</sup>, der elektronischen Brachytherapie (XOFT-System)<sup>24, 71</sup>, der perkutanen Teilbrustbestrahlung<sup>15</sup> und der intraoperativen Elektronen Radiotherapie (IOERT)<sup>90</sup> eine Möglichkeit der Teilbrustbestrahlung bei Brustkrebs.

In der randomisierten multizentrischen risikoadaptierten Phase III Studie „Targit-A“ wurde die Wirksamkeit der 50Kv-IORT mittels Intrabeam-Gerät als alleinige Therapie im Anschluss an die operative Tumorentfernung für ein ausgewähltes Patientenkollektiv belegt, worauf explizit im Kapitel „Theoretische Grundlagen“ eingegangen wird.<sup>83, 86</sup> Mit der Publikation der Ergebnisse der Phase III Targit-A- Studie im Sommer 2010, fand die IORT Einzug in den klinischen Alltag. Leider liegen bis dato keine publizierten Langzeitdaten der Targit-A Studie vor. Unter diesen Gesichtspunkten bleibt es besonders wichtig zu prüfen, ob die in Studien erzielten Ergebnisse auch in der klinischen Versorgung eines Realkollektivs festzustellen sind. Viele Wissenschaftler fordern daher die systematische Beobachtung der angewandten Therapien, z.B. in nationalen Registern.<sup>49, 91</sup>

Die folgende Arbeit soll die Langzeitergebnisse von 10 Jahren intraoperativer Radiotherapie beim frühen Mammakarzinom an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München darstellen.

Im Zeitraum von August 2006 bis Juli 2016 wurden an dieser Klinik 214 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom durch eine alleinige IORT oder eine IORT als Boost, mit folgender perkutaner Ganzbrustbestrahlung, therapiert. Die Daten dieser Patientinnen wurden für die Analyse verwendet. Das primäre Outcome stellt die lokale Kontrolle dar. Das sekundäre Outcome bildet die lokale Toxizität, unterteilt in akut, subakut und spät.

Verglichen werden zwei Gruppen, unterteilt vor und nach der Publikation der Targit-A-Studie in 2010. In der ersten Gruppe wurden vor allem Patientinnen im Rahmen der TARGIT-A-Studie behandelt, in der zweiten Gruppe sind die meisten Patientinnen analog der Studie behandelt worden. Somit wird die Verwendung dieser Methode im täglichen Alltag für ein normales Patientenkollektiv (nicht Studienpatientinnen) untersucht.

Zunächst werden in dieser Arbeit die Therapiestandards der Behandlung des frühen Mammakarzinoms in Deutschland, durch die aktuelle Leitlinie definiert, überblickend dargestellt. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf den Stellenwert der IORT gelegt. Anschließend folgt die Beschreibung der Methoden. Im Ergebnisteil wird zunächst das untersuchte Kollektiv in den Hauptmerkmalen charakterisiert. Im Anschluss werden die einzelnen Outcomes mit ihren Ergebnissen und eventuellen Einflussfaktoren dargestellt. Darauf folgend findet die Diskussion der dargelegten Ergebnisse statt. Die Arbeit schließt mit der Zusammenfassung ab, die die zentralen Ergebnisse darstellt und einen Ausblick gibt.

## **2. Theoretische Grundlagen**

### **2.1. Therapieübersicht des frühen Mammakarzinoms**

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, welche den Therapiestandard in Deutschland definiert.<sup>50</sup>

In der Behandlung des lokal begrenzten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms ohne Fernmetastasen steht die frühzeitige, möglichst komplette Tumoresektion an erster Stelle.<sup>31,</sup>

<sup>62</sup> Während die Tumorfreiheit früher meist durch eine Mastektomie erreicht wurde, kann heute, aufgrund der in Studien nachgewiesenen Äquivalenz der Ergebnisse in Bezug auf das brustkrebspezifische und das Gesamt-Überleben, überwiegend brusterhaltend operiert werden.<sup>14, 19, 26, 89</sup> In der Region des Tumorregisters München werden, auf alle Altersgruppen und Tumorstadien gesehen, 76% der Mammakarzinome brusterhaltend operiert.<sup>57</sup> Eine restlose Tumorentfernung mit tumorfreien Resektionsrändern, R0-Resektion genannt, stellt dabei den wichtigsten prognostischen Faktor für die Lokalrezidiv-Rate dar.<sup>38, 39</sup> Wenn die Resektionsränder befallen sind (R1-Situation genannt) sollte eine Nachresektion erfolgen.

Hier ist zu erwähnen, dass im Rahmen der TARGIT-A Studie besonders großzügige Resektionsränder gefordert ( $>1\text{cm}$ ) wurden. Wenn die Resektionsränder  $< 1\text{cm}$  waren, dann mussten die Patientinnen, die eine alleinige IORT erhalten hatten, aufgrund des knappen Resektionsrandes –im Sinne einer risikoadaptierten Behandlungsstrategie- zusätzlich perkutan nachbestrahlt werden. Nach den damals gültigen Leitlinien wurde hingegen nur ein Sicherheitsabstand von  $1\text{mm}$  gefordert.<sup>51</sup>

Nach aktueller Deutscher Leitlinie gilt ein tumorfreier Schnitttrand („no ink on tumor“) als Voraussetzung für die R0-Klassifikation, da sich dies in Studien als ausreichend gezeigt hat, wenn im Anschluss eine Radiotherapie erfolgt.<sup>9, 38, 50</sup>

Im Anschluss an die Operation sollte eine frühzeitig postoperative Radiotherapie der gesamten Brust folgen.<sup>7, 78</sup> Die Teilbrustbestrahlung entwickelte sich aus der Beobachtung, dass die meisten Lokalrezidive im Quadranten des Ursprungstumors lokalisiert sind.<sup>13, 28, 48, 84,</sup>

<sup>85</sup> Aktuell kann sie nach deutschem Therapiestandard bei „Niedrigrisiko“-Patientinnen mit frühem Mammakarzinom als alleinige Therapie angewandt werden. Eine „low-Risk-Situation“ ist laut GEC-ESTRO wie folgend definiert: Die Patientinnen sind über 50 Jahre alt und haben ein unifokales nicht lobuläres Mammakarzinom, welches eine maximale Größe von  $3\text{ cm}$  aufweist und als pN0 klassifiziert ist. Zudem darf der Tumor keine extensiv intraduktale Komponente oder eine lympho-vaskuläre Infiltration aufweisen und der minimale Sicherheitsabstand muss  $2\text{mm}$  betragen.<sup>61</sup>

Bei Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor positiven Tumoren soll nach Ende der Strahlentherapie eine zusätzliche endokrine Therapie erfolgen, da es die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit senkt und das Überleben erhöht.<sup>21, 22, 27, 50</sup> Bei prämenopausalen Frauen sollte dabei eine Tamoxifen-Therapie über einen Zeitraum von 5-10 Jahren angestrebt werden, bei postmenopausalen Frauen kann zwischen einer 5 Jahre- alleinigen Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitor Therapie oder einer Kombination aus Beiden gewählt werden.<sup>50</sup> Dabei wurde festgestellt, dass Aromatase-Inhibitoren der 3. Generation den anderen Präparaten überlegen sind.<sup>10, 21</sup>

## **2.2. Radiotherapie**

### **2.2.1. perkutane Radiotherapie nach brusterhaltender Operation**

Die perkutane Radiotherapie der kompletten Brust ist nach einer brusterhaltenden Operation das effektivste Mittel, um ein Lokalrezidiv zu verhindern.<sup>14, 20</sup> Durch die verringerte Lokalrezidivrate verringert sich auch die krankheitsspezifische Mortalität. In einer großen Metaanalyse mit über 10.000 Patientinnen erhöhte sich das Überleben nach 15 Jahren um 3,3% bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall; bei nodal positiven Patientinnen stieg das Überleben um 8,5%.<sup>20</sup>

Die Radiotherapie wirkt sich bei allen Altersgruppen positiv auf die Lokalrezidivrate aus. Dieser Vorteil ist jedoch bei älteren Patientinnen mit einer „low-risk-Situation“ geringer als bei jüngeren Patientinnen, bleibt jedoch trotzdem nachweisbar.<sup>29, 40, 47, 94</sup> Andererseits darf auf eine adjuvante Bestrahlung bei Patientinnen mit biologischen „niedrig-Risiko“-Tumoren und eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) verzichtet werden, wenn eine antihormonelle Therapie durchgeführt wird. Dies ist darin begründet, dass das verlängerte Überleben über eine verbesserte Tumorkontrolle erreicht wird und dieser Effekt erst nach einer gewissen Latenzzeit nachweisbar ist.<sup>20</sup> So kann statistisch ein Todesfall nach 15 Jahren vermieden werden, indem vier Lokalrezidive in den ersten zehn postoperativen Jahren verhindert werden.<sup>14, 20, 93</sup> Bei dieser Gruppe von Patientinnen mit eingeschränkter Lebenserwartung kann deshalb, nach individueller Beratung, eine alleinige postoperative endokrine Therapie ausreichend sein.<sup>47</sup>

Andere Therapieoptionen für „Niedrig-Risiko“ Patientinnen, welche ablehnend gegenüber eine langzeit-endokrine-Therapie stehen, sind entweder die alleinige Ganz- Brustbestrahlung oder eine Teilbrustbestrahlung.<sup>58, 71, 77, 83, 90, 95</sup>

Die perkutane Radiotherapie der ganzen Brust kann, aufgrund der Gleichwertigkeit beider Verfahren, in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50-50.4Gy in 25-28 Fraktionen über 5-6 Wochen) oder Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40-42.5Gy in 15-16 Fraktionen über 3-5 Wochen) stattfinden.<sup>32, 33, 35, 70</sup> Die Teilbrustbestrahlung-Verfahren sind wesentlich kürzer, v.a., wenn intraoperative Verfahren angewendet werden, was die Compliance der Patientinnen deutlich verbessert. Eine detaillierte Beschreibung der Möglichkeiten einer Teilbrustbestrahlung folgt unter Punkt 2.2.3.

### **2.2.2. Boost-Bestrahlung**

Bei der Boostbestrahlung findet zusätzlich zur perkutanen Radiotherapie der ganzen Brust eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes statt. Die Boostbestrahlung senkt die

Lokalrezidivrate, ohne einen zusätzlichen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken, und wird generell allen Frauen  $\leq 50$  Jahren empfohlen.<sup>4, 67</sup> Bei Patientinnen  $>50$  Jahren wird der zusätzliche Boost nur bei hohem lokalen Rezidivrisiko empfohlen, da zwar die relative Risikoreduktion altersstabil ist, die absolute Risikoreduktion jedoch mit steigendem Alter abnimmt. Insgesamt nehmen mit steigendem Alter die Nebenwirkungen, wie Fibrose CTCAE<sup>°3</sup> zu und der individuelle Nutzen der Boost-Bestrahlung sinkt, daher muss eine individuelle Abwägung erfolgen.<sup>4, 50</sup> Der Boost kann perkutan (sequentiell<sup>3</sup> oder integriert =SIB)<sup>18</sup>, durch interstitielle Brachytherapie<sup>77</sup>, Ballon-Brachytherapie<sup>59</sup> oder als intraoperative Therapie (IORT, IOERT, XOFT)<sup>24, 83, 90</sup> durchgeführt werden.<sup>50</sup>

### **2.2.3. Teilbrustbestrahlung**

Die Teilbrustbestrahlung entwickelte sich aus der Beobachtung, dass bis zu 90% der Rezidive in dem Quadranten der Brust entstehen, in dem sich auch der Ursprungstumor befand.<sup>28, 48, 84</sup> Nach aktueller Leitlinie kann die Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen mit „niedrigem Rezidivrisiko“ alternativ zur Ganzbrustbestrahlung durchgeführt werden.<sup>50</sup> Sie kann mittels perkutaner Bestrahlung<sup>15</sup>, interstitieller Multikatheter Brachytherapie<sup>77</sup>, intraoperativer Radiotherapie mit 50Kv-Intrabeam-Gerät (IORT)<sup>83</sup>, intraoperativer Elektronen Radiotherapie (IOERT)<sup>90</sup>, Ballon/Einzelkatheter Brachytherapie<sup>58</sup> oder elektronischer Brachytherapie mit 50Kv-XOFT-Gerät<sup>24</sup> umgesetzt werden. Nur für die ersten 4 Techniken gibt es publizierte Phase-III Studien im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung.

Alle Studien zur Teilbrustbestrahlung haben gezeigt, dass die Lokalrezidivrate im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung nur leicht (2%)<sup>86</sup> oder gar nicht<sup>15</sup> erhöht war, während die Gesamtmortalität, möglicherweise aufgrund von geringerer kardiovaskulärer Mortalität, teilweise sogar niedriger war.<sup>16, 55, 77, 82, 86</sup> Die positive Wirkung der Teilbrustbestrahlung zeigte sich vor allem für duktale Karzinome.<sup>63</sup> Bei lobulärer Histologie ist sie, wegen des häufigen multifokalen Wachstums, kontraindiziert.

Die Teilbrustbestrahlung weist im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung eine insgesamt geringere Toxizität auf.<sup>15</sup> Bei den intraoperativ bestrahlten Patientinnen (IORT, IOERT) fielen die strahleninduzierten Hautreaktionen deutlich milder aus, während die Serom- und Fettnekrose-Bildung im Vergleich zu den Patientinnen, welche eine Ganzbrustbestrahlung erhielten, erhöht war.<sup>12, 43, 52, 55, 60, 74, 83, 86, 90</sup> Auch klagten die Patientinnen nach Teilbrustbestrahlung seltener über Schmerzen in der bestrahlten Brust oder dem Arm, als nach Ganzbrustbestrahlung.<sup>92</sup> Des Weiteren finden bei den intraoperativ bestrahlten Patientinnen, Operation und Radiotherapie zum selben Zeitpunkt statt, was auch Patientinnen, welche weit entfernt von einem strahlentherapeutischen Zentrum leben, eine Radiotherapie

ermöglicht, was allerdings in Deutschland, im Vergleich zu den USA eine untergeordnete Rolle spielt.<sup>56</sup> Im Vergleich zur Multikatheter-Brachytherapie, bei der die Patientinnen über 4-5 Tage behandelt werden und die intraoperativen Katheter in situ verbleiben, ist die IORT in der Durchführbarkeit wesentlich einfacher. Zudem ist für die IORT bekannt, dass sie das englische Gesundheitssystem mit niedrigeren Kosten als eine Ganzbrustbestrahlung belasten würde.<sup>81</sup>

#### **2.2.3.1. Intraoperative Radiotherapie mittels 50Kv Intrabeam-Gerät**

Bei der IORT findet die Bestrahlung der Tumorphöhle direkt im Anschluss an die operative Entfernung des Tumors statt. Das 50Kv-Intrabeam-Gerät ermöglicht durch kleinere Ausmaße und eine eigene Isolierung erstmals eine Bestrahlung im Operationssaal ohne zusätzliche Strahlenschutzvorrichtungen.<sup>85</sup> Der Applikator erzeugt lokal eine hohe Strahlung von 20Gy auf der Applikatoroberfläche und ermöglicht die Behandlung von 99% der Tumorzellen in einem Umkreis von 1 cm. Die Dosis beträgt nach 1cm jedoch nur noch 5Gy, was als Kritikpunkt zu erwähnen ist.<sup>85</sup> Damit findet sich direkt am Applikator eine hohe physikalische Strahlung bei niedriger therapeutischer Breite und in zunehmender Entfernung kehrt sich dies um.<sup>2</sup> Daher ist die erwartete Toxizität für Herz und Lunge minimal.

Die in den Jahren 2010, 2014 und 2016 publizierten Ergebnisse der TARGIT-A Studie konnten diese Annahmen bestätigen.<sup>83, 86, 87</sup> Zu beachten ist dabei, dass in der Targit-A Studie ein risikostratifiziertes Design verfolgt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen >45 Jahre mit invasiv-duktalem Karzinom, welche eine brusterhaltende Therapie erhielten. Die Patientinnen wurden präoperativ geblindet randomisiert. Falls sich postoperativ jedoch ein knapper Resektionsrand (<1cm), eine lobuläre Histologie oder eine extensive intraduktale Komponente zeigte, erhielten die Patientinnen eine zusätzlich perkutane Ganzbrustbestrahlung. Des Weiteren konnten die studiendurchführenden Zentren selbst postoperative Ausschlusskriterien benennen, wie z.B. ein Grad 3 Tumor oder einen Lymphknotenbefall.<sup>83</sup> Daher stellt die Phase-3-Studie nicht Ganzbrustbestrahlung und IORT gegenüber, sondern testet die IORT in einem risikoadaptierten vorselektierten Patientengut.

Das 5-Jahres-Risiko für Lokalrezidive war bei den IORT-Patientinnen absolut um 2% höher als bei den Ganzbrust-bestrahlten Frauen (3,3% vs. 1,3%,  $p=0,042$ ) und die Brustkrebsmortalität war um absolut 0,7% erhöht (2,6% vs. 1,9%,  $p=0,56$ ).<sup>81</sup> Die nicht-Brustkrebs bedingte Mortalität war jedoch aufgrund weniger kardiovaskulärer Ereignisse oder Mortalität durch Sekundärkarzinome signifikant geringer. Das Gesamtüberleben war deshalb

für IORT- Patientinnen um absolut 1,4% höher als für Ganzbrust-bestrahlte Frauen ( $p=0,0086$ ).<sup>83, 86, 87</sup>

Da die Studie für die selektierten Patientinnen gute Ergebnisse zeigte, wurde die IORT in Deutschland ab dem Sommer 2010 vermehrt auch Patientinnen mit Niedrig-Risiko Tumoren ohne Studieneinschluss angeboten.

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die IORT, als alleinige Therapie bei lokal begrenztem Mammakarzinom, seit der Publikation von Vaidya im Sommer 2010 vermehrt im klinischen Alltag Anwendung fand.<sup>83</sup>

Wenn keine eindeutige low-risk Situation vorliegt, so ist die IORT eine geeignete Möglichkeit zur Boost-Applikation, da eine intraoperative Platzierung des Applikators in der ehemaligen Tumorkhöhle die richtig Zielvolumen Definition garantiert. Beim perkutanen Boost hingegen, kommt es schätzungsweise in 20-80% der Fälle zu einer Fehldefinition des Boostvolumens.<sup>53, 69</sup>

#### **2.2.3.2. Ablauf der IORT**

Die IORT findet anschließend an die operative Tumorentfernung und die Sentinel-Lymphknoten-Entnahme im Operationssaal statt. Die Schnellschnittuntersuchung der Sentinel-Lymphknoten wird abgewartet. Hier ist zu erwähnen, dass keine Schnellschnittuntersuchung des Primärtumors in unserer Klinik intraoperativ durchgeführt wird, sondern eine präzise präoperative Patientenselektion ausschlaggebend ist. Diese Selektion erfolgt anhand anerkannter low-risk Risikofaktoren, welche eine R0-Resektion mit 98% vorhersagen können<sup>42, 68</sup> und somit die Patientinnen für eine IORT selektiert werden können. Fall sich postoperativ jedoch eine ungünstigere Histologie oder zu knappe Resektionsränder zeigen findet eine risiko-adaptierte Ganzbrustbestrahlung statt.

Das Intrabeam Gerät der Firma Zeiss hat 2 Komponenten: eine 50Kv Röntgen-Quelle an der ein Applikator im Form eine Kugel von 1,5cm-5cm Durchmesser (je nach Tumorloge-Größe) geschraubt wird (Siehe Abbildung Ib).

Die Bestrahlung dauert je nach Applikatorgröße zwischen 20 und 30 Minuten.<sup>85</sup> Die Applikatoren variieren in den Durchmessern zwischen 1,5 und 5cm und werden so gewählt, dass sie die ehemalige Tumorkhöhle komplett ausfüllen. Der Operateur positioniert den Applikator in der Wundhöhle und fixiert anschließend das ventral liegende Brustparenchym um den zuführenden Gerätearm mit einer Tabakbeutelnaht, sodass der Applikator an allen Seiten mit der Tumorkhöhle Kontakt hat. Wichtig ist, dass das Epithel durchgehend mindestens



1cm vom Applikator entfernt ist.<sup>85</sup> Dazu kann die Schnittkante mit einzelnen Stichen umklappend fixiert werden oder eine NaCl-getränkte Kompresse zwischen Epithel und Unterhautfettgewebe positioniert werden. Nachdem die Applikatorpositionierung und die Dosis am 50kv-Intrabeam Gerät von einem Medizinphysiker und einem Strahlentherapeuten freigegeben sind, findet die Bestrahlung statt, während das Team draußen wartet. Nach Abschluss der Bestrahlung wird der Applikator vom Operateur entfernt und die Wunde lege artis vernäht. Die Narkose verlängert sich hierdurch um ca. 20 Minuten, sonst gibt es keine weiteren Änderungen zu der Standard-brusterhaltende Operation (BEO).



Abbildung 1a: IORT am OP-Situs

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Material

In das Patientenkollektiv wurden alle 214 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom eingeschlossen, welche im Zeitraum von August 2006 bis Juli 2016 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums der LMU München intraoperativ bestrahlt wurden. Von den 214 Patientinnen wurden 48 Patientinnen im Rahmen der Targit-A-Studie behandelt. Diese Patientinnen bekamen eine alleinige IORT wenn sie alle Einschlusskriterien (auch postoperativ) erfüllt hatten; sonst erfolgte, gemäß dem risikostratifizierten Studiendesign, eine zusätzliche perkutane Bestrahlung der Restbrust. In die TARGIT-A-Studie konnten Frauen über 45 Jahren mit frühem unifokalem invasiv-duktalem Mammakarzinom (Tumordurchmesser  $\leq 3,5\text{cm}$ , N0, M0) randomisiert werden, wenn dieses für eine lokale Resektion geeignet war. Das Vorhandensein lobulärer Karzinomanteilen stellte ein Ausschlusskriterium dar.<sup>83</sup>

Die außerhalb der Studie therapierten Patientinnen erhielten die IORT entweder als Boost (ohne Altersbegrenzung) oder als alleinige Radiotherapie bei niedrig-Risiko-Konstellation und Alter >65 Jahre. Diese Altersbegrenzung war eine interne Entscheidung der Klinik, analog der PRIME-II Studie<sup>47</sup>, um spätere Vergleiche zu ermöglichen.

Für die Boost-Bestrahlung musste ein unifokaler Tumor vorliegen.

Alle Patientinnen erhielten die intraoperative Radiotherapie im Anschluss an eine Tumorektomie, die in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München durchgeführt wurde.

### **3.2. Methodik**

Die Patientendaten wurden retrospektiv erfasst und vollständig anonymisiert. Folgende Daten wurde erfasst: das Alter, das Behandlungsdatum, die Studienteilnahme, die Behandlungssituation (Primärtumor oder Rezidiv), die Behandlungsmodalität (IORT alleine oder IORT als Boost), die Tumorcharakteristika (Lokalisation, TNM, Gradierung, Hormonrezeptorstatus) sowie die Applikatorgröße.

Die Daten sind wie folgt erfasst worden: Patientendaten wie das Alter, das Behandlungsdatum, die Seite des Tumors, Studienteilnahme, sowie Informationen, ob der bestrahlte Tumor ein Primärtumor oder Rezidiv war, wurden den Klinik eigenen Arztbriefen entnommen.

Die Tumorcharakteristika in Form von genauer Lokalisation in der Brust, dem TNM-Status und der exakten Tumorgöße, dem Grading, der genauen Histologie und dem Hormonrezeptorstatus wurden den Operationsberichten und Pathologiebefunden entnommen. Zur Beurteilung der Tumorlokalisation wurde die Brust in vier Quadranten (oben außen, oben innen, unten außen, unten innen) eingeteilt. Zudem wurden Tumoren, die sich zwischen zwei Quadranten befanden, extra erfasst, genau wie retromammilläre Tumoren.

Aus den Radiotherapieberichten wurde die verwendete Applikatorgröße bei IORT erfasst und die Daten zur postoperativen perkutanen Radiotherapie, wenn die IORT als Boost erfolgte. Im Einzelnen wurden hier die Dosis, das Zielvolumen und die Radiotherapietechnik, sowie Besonderheiten während der Bestrahlung und während des postoperativen Verlaufs (z.B. Nachresektion, Serome, Punktionen) ausgewertet.

Den Strahlentherapienachsorgeberichten und den Verlaufskontrollen des Brustzentrums wurden akute (bis 30 Tage nach OP+IORT), subakute (bis 3 Monate nach OP+IORT) und späte (nach 3 Monate) Nebenwirkungen der stattgefundenen Therapie, sowie die Informationen über weitere adjuvante Therapien, Rezidive, Fernmetastasen und

Nachoperationen entnommen. Die therapiebedingten Toxizitäten wurden nach der CTCAE Skala Version 4.0 klassifiziert.

Da in der Targit-A-Publikation von Vaidya et. al aus dem Jahr 2010 zudem eine Unterteilung der Nebenwirkungen in klinisch signifikante Komplikationen erfolgte, wurde diese Kategorisierung auch hier verwandt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.<sup>83</sup> Zu diesen Nebenwirkungen zählten jegliche Komplikationen, die chirurgische Interventionen benötigen, sowie Serome mit mehr als drei Aspirationen, Wundinfektionen mit intravenöser Antibiose oder chirurgischer Sanierung, eine Hautreaktion  $\geq 2$  CTCAE, sowie eine verzögerte Wundheilung.<sup>83</sup>

Das primäre outcome stellt die lokale Kontrolle dar, und als sekundärer Endpunkt wurde die lokale Toxizität, unterteilt in akute, subakute und chronische Therapiefolgen gewählt. Ebenso wurde das Überleben ausgewertet, welches bei diesem Patientenkollektiv mit günstiger Prognose jedoch keinen primären Endpunkt darstellt. Informationen über das letzte gynäkologische und bildgebende Follow-up wurden überwiegend eigenen und externen Arztbriefen entnommen. Jedoch lagen bei ca. 30% der Patientinnen insbesondere zur Dauer der endokrinen Therapie und dem Datum des letzten Follow-up keine Daten in den Patientenakten vor, sodass diese Patientinnen mit ihrem Einverständnis am Telefon befragt wurden.

Bei einigen Patientinnen konnten bis zum Datenschluss am 02. Juni 2017 keine vollständigen Daten gesammelt werden, da sie im Ausland lebten. Bei 205 Patientinnen konnte aber mit Hilfe des Einwohnermeldeamts München zumindest eine Aussage bezüglich des Überlebens getroffen werden.

Für die Darstellung des Outcomes wurde das Patientinnenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, aufgeteilt nach dem Zeitpunkt der Publikation der Targit-A-Studie in 2010.<sup>83</sup> Gruppe I umfasst die Patientinnen, die vor August 2010 therapiert wurden (hauptsächlich Studienpatientinnen) und Gruppe II alle Frauen, welche später behandelt wurden. Des Weiteren wurden die Ergebnisse auch zwischen Patientinnen mit alleiniger IORT oder einer IORT mit anschließender perkutaner Radiotherapie verglichen.

Die Kosmetik konnte trotz einer ausreichenden Anzahl an Fotos der bestrahlten Brust der Patientinnen nicht bewertet werden, da diese Fotos nicht standardisiert aufgenommen wurden.

### **3.3. Statistische Analyse**

Die Patientendaten wurden mit dem Softwareprogramm Microsoft Excel Version 15.33 tabellarisiert. Die Auswertung fand mit dem Programm SPSS Version 24.0 statt. Deskriptive Analysen erfolgten durch die Darstellung absoluter und relativer Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-2-Test getestet.

Im Weiteren wurde durch univariates Testen untersucht, Einflussfaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen herauszuarbeiten. Angeschaut wurde hierbei der Einfluss der Applikatorgröße, des Alters, der Tumorgöße und des Lymphknotenstatus. Des Weiteren wurde das Stattfinden einer Nachresektion, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen zwischen Patientinnen mit alleiniger IORT oder kombinierter IORT und perkutaner Ganzbrustbestrahlung untersucht. Aufgrund der geringen Anzahl der sich gezeigten signifikanten Einflussfaktoren wurde auf eine multivariate Analyse verzichtet. Das Lokalrezidiv-freie-Überleben, das tumorspezifische Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden mittel Kaplan-Meier- Kurven geschätzt. Das Signifikanzniveau des alpha-Fehlers wurde als  $p < 0,05$  definiert.

## **4. Ergebnisse**

Insgesamt wurden in dem beobachteten Zeitraum 214 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom an der LMU durch eine brusterhaltende Operation und IORT therapiert. In der ersten Gruppe (Gruppe I), die den Zeitraum von August 2006 bis August 2010 umfasste, wurden insgesamt 49 Frauen behandelt, die zweite Gruppe (Gruppe II) beinhaltet 165 Frauen, die von September 2010 bis Juli 2016 therapiert wurden.

### **4.1. Charakterisierung des Kollektivs:**

#### **4.1.1. Alter**

Für jede Patientin wurde das Lebensalter am Tag der intraoperativen Radiotherapie ermittelt. Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der intraoperativen Radiotherapie betrug 64 Jahre, die jüngste Patientin war 33 Jahre, die älteste 91 Jahre alt.

Der Median der Gruppe I betrug 63,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,3 und in Gruppe II lag der Median bei 64,3 Jahren und die Standardabweichung bei 12,5.

**Gruppe I**

**Gruppe II**

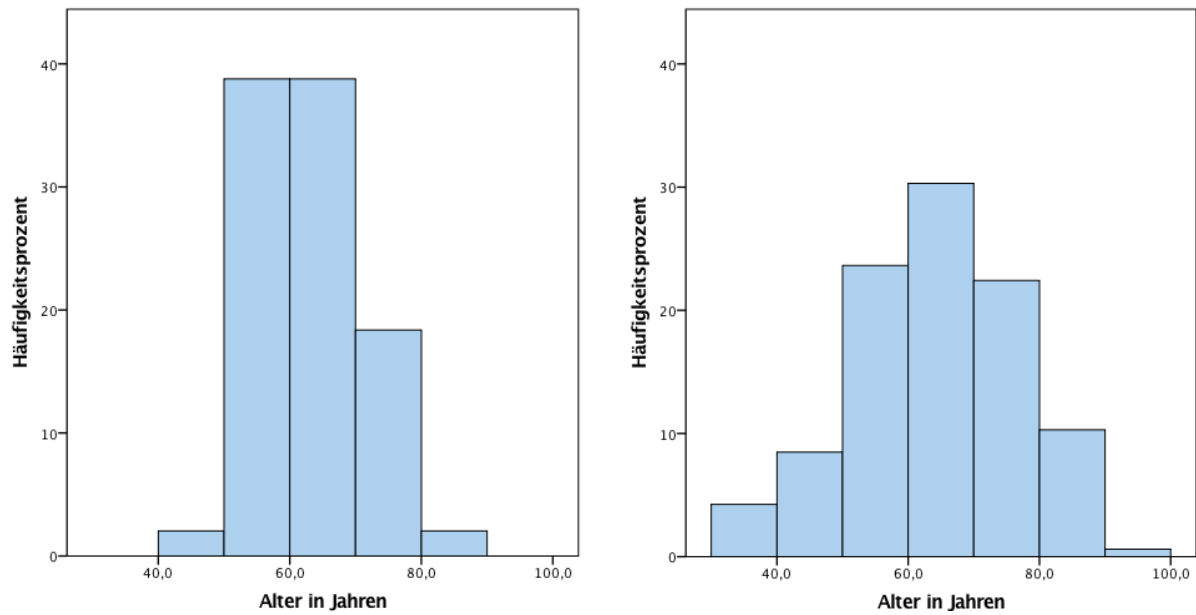


Abbildung 2: Altersverteilung I

Die Patientinnen, welche eine alleinige IORT erhielten, waren im Durchschnitt älter, als die Patientinnen, die eine kombinierte intraoperative und postoperativ-perkutane Radiotherapie erhielten. Das mediane Alter für die allein mit der IORT therapierten Frauen lag bei 73,9 Jahren, während Frauen, die im Anschluss an eine IORT die perkutane Radiotherapie erhielten, im Median erst 60,9 Jahre waren. ( $p < 0,001$ )

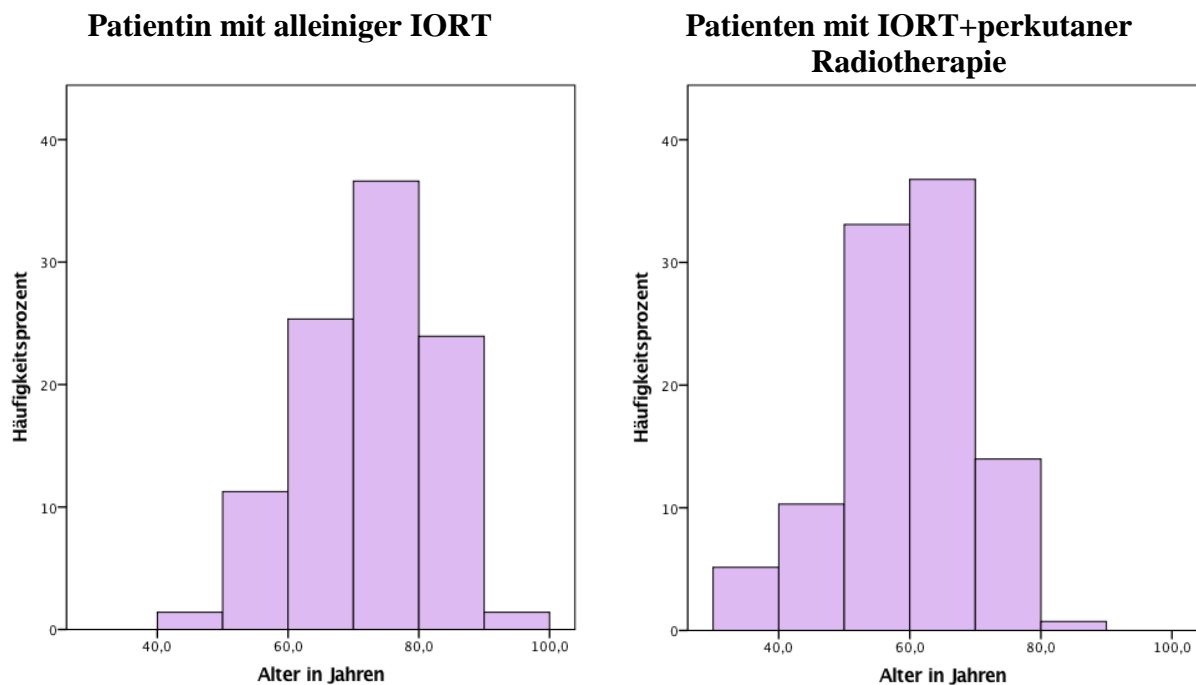


Abbildung 3: Altersverteilung II

#### 4.1.2. Lokalisation des Tumors

Die Lateralität der Tumoren unterschied sich zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt

betrachtet lagen 57% der Tumoren in der linken Mamma und 43% in der rechten Brust. In Gruppe I lagen 49% der Tumoren in der linken Brust, während in Gruppe II 59% aller Tumoren links waren ( $p=0,2$ ).

In beiden Gruppen war der Tumor am Häufigsten im oberen äußeren Quadranten lokalisiert (25%-39%), unabhängig von der Seite (siehe Tabelle Nr. 1).

<b>Lokalisation</b>	<b>Gruppe I rechte Mamma n=24</b>	<b>Gruppe I linke Mamma n=21</b>	<b>Gruppe II rechte Mamma n=62</b>	<b>Gruppe II linke Mamma n=92</b>
oberer äußerer Quadrant	6 (25%)	6 (28,6%)	26 (41,9%)	36 (39%)
oberer innerer Quadrant	4 (16,7%)	3 (14,3%)	6 (9,7%)	13 (14%)
unterer äußerer Quadrant	2 (8,3%)	2 (9,5%)	9 (14,5%)	12 (13%)
unterer innerer Quadrant	1 (4,2%)	4 (19%)	4 (6,5%)	6 (6,5%)
Zwischen den oberen Quadranten	3 (12,5%)	3 (14,3%)	4 (6,5%)	5 (5,4%)
Zwischen den unteren Quadranten	0	1 (4,8%)	0	5 (5,4%)
Zwischen den äußeren Quadranten	4 (16,7%)	1 (4,8%)	6 (9,7%)	6 (6,5%)
Zwischen den inneren Quadranten	4 (16,7%)	1 (4,8%)	1 (1,6%)	4 (4,3%)
Retromammillär	0	0	6 (9,7%)	5 (5,4%)
Unbekannt	1/25 (4%)	3/24 (12,5%)	6/68 (8,8%)	5/97 (5,2%)

*Tabelle 1: Lokalisation der Tumoren im Gesamtkollektiv*

#### **4.1.3. Erstauftreten des Tumors**

Die IORT wurde in den meisten Fällen (208 Patientinnen) bei Frauen mit der Diagnose eines Primärtumors angewandt (97,7%). In 2,3% lag eine Rezidiv-Situation vor (siehe Grafik Nr. 4).

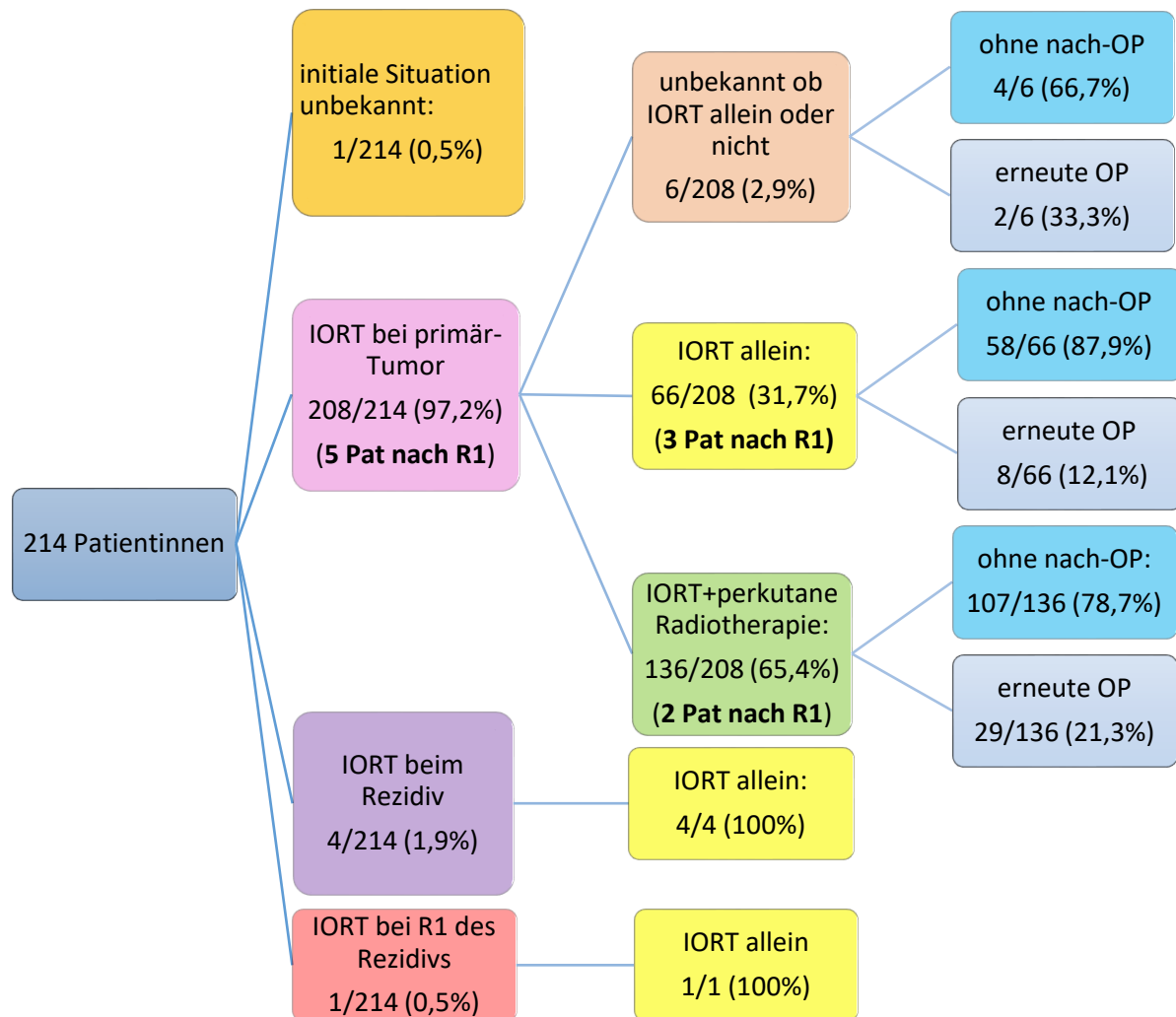


Abbildung 4: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven im Gesamtkollektiv

Unter den fünf Patientinnen (2,3%), die bei einer Rezidiv-Operation intraoperativ bestrahlt wurden, befand sich eine Frau, welche die IORT im Rahmen einer Nachresektion bei Rezidiv erhielt. Sie hatte sich auf eigenen Wunsch gegen eine anschließende Ganzbrustbestrahlung entschieden.

Fünf der 208 Frauen, welche die IORT in Rahmen der ersten Behandlung erhielten, hatten vorher eine R1-Resektion des Primärtumors. Drei von Ihnen erhielten die IORT als alleinige Maßnahme, die anderen zwei Patientinnen bekamen im Anschluss eine perkutane Radiotherapie. Zwei von Ihnen wurden im Rahmen der TARGIT-A Studie therapiert.

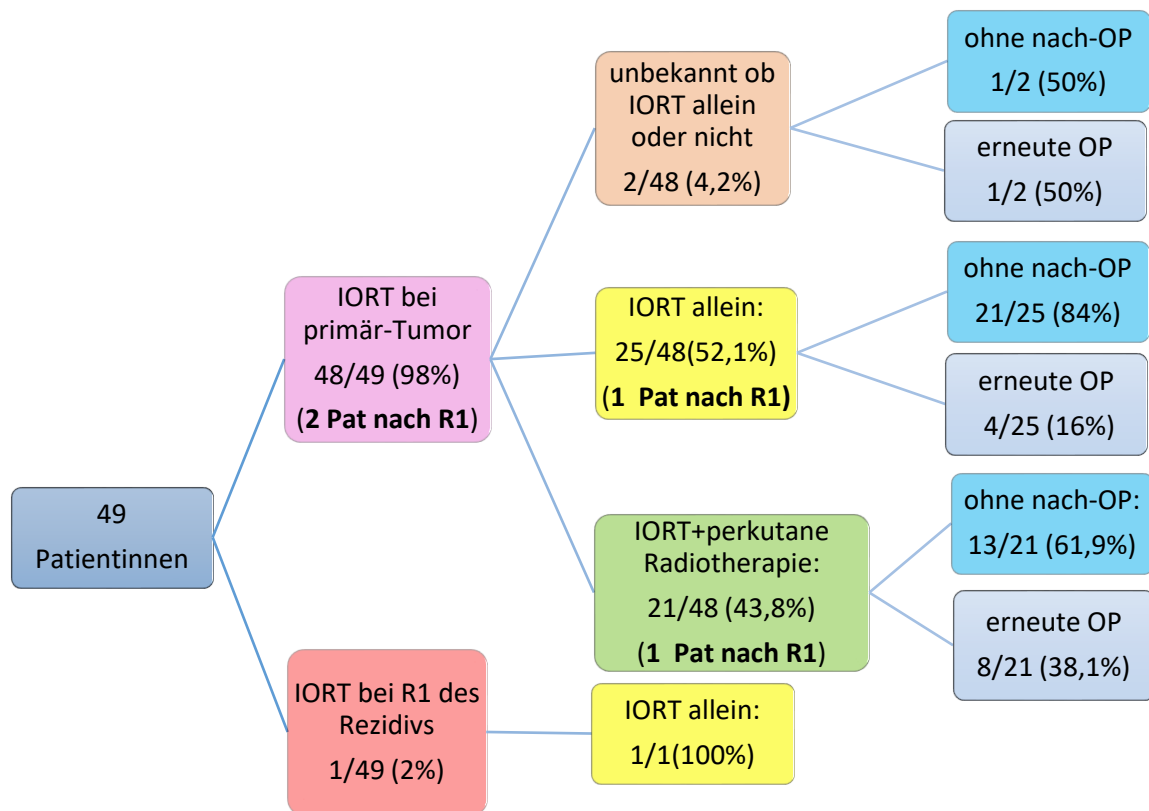


Abbildung 5: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven in Gruppe I

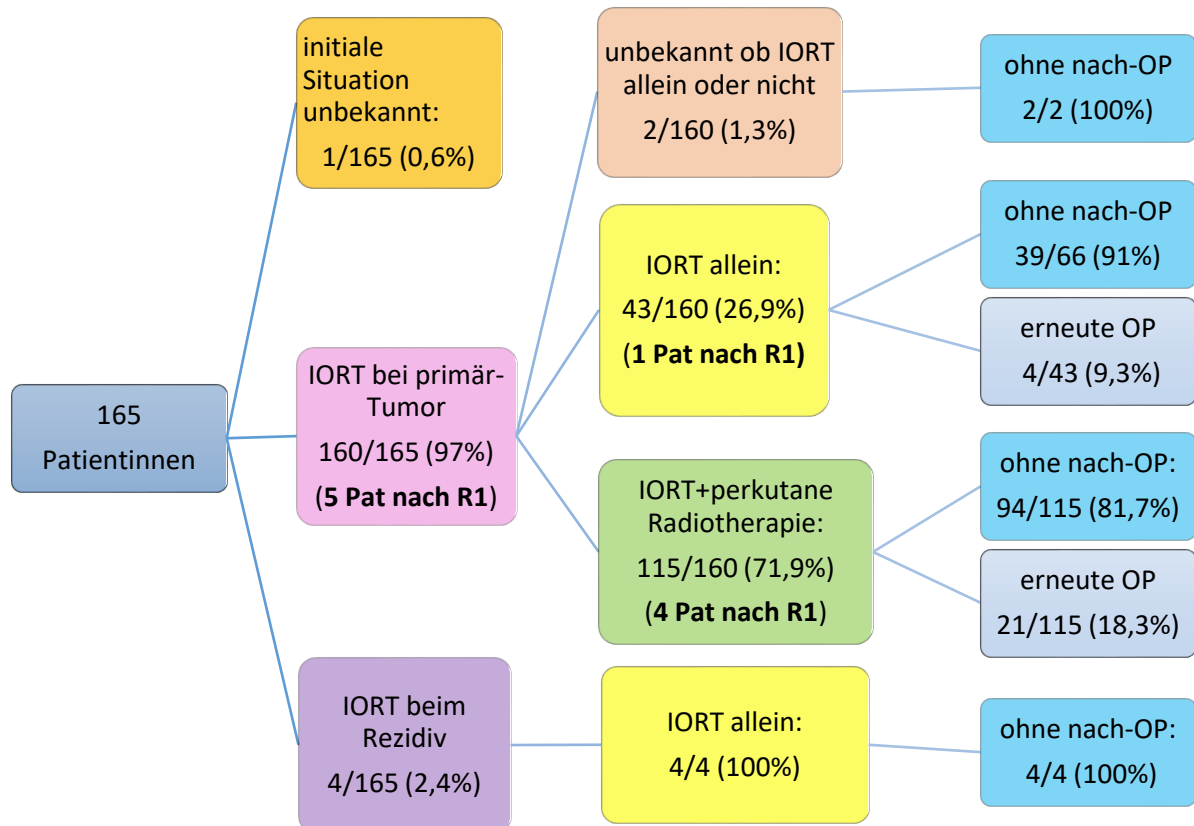


Abbildung 6: Verteilung von IORT bei Primärtumoren oder Rezidiven in Gruppe I



#### 4.1.4. Applikatorgröße

Die Applikatoren, die zur intraoperativen Radiotherapie gewählt wurden, reichten von 1,5 cm im Durchmesser bis zu 5 cm. In Gruppe I lag die mediane Größe bei 4 cm und in der späteren Gruppe bei 3,5 cm. Wenn man die Applikatoren in groß ( $>3,5$ cm) und klein ( $\leq 3,5$ ) einteilt, kamen die kleinen Applikatoren in der ersten Gruppe mit 42,9% (21 Patientinnen) seltener vor als in der zweiten Gruppe. Hier kamen die kleinen Applikatoren bei 67,3% der Patientinnen zum Einsatz (111 Frauen). ( $p=0,001$ )

Bei Patientinnen, die außerhalb der TARGIT-A- Studie therapiert wurden, wurden häufiger kleine Applikatoren (70,3%), als bei den Studienpatientinnen verwendet (42,4%). ( $p=0,001$ )

Die Patientinnen, welche eine IORT mit anschließender perkutaner Radiotherapie erhielten, hatten häufiger kleine Applikatoren (68,4%), als Frauen, welche eine alleinige IORT erhielten (50,7%). ( $p=0,01$ ) Dabei hatten die alleinig durch IORT therapierten Frauen jedoch im Schnitt kleinere Tumoren (Median 1,4 cm) als die kombiniert therapierten Frauen (Median 1,6 cm).

67,9% der jüngeren Patientinnen ( $\leq 65$  Jahre) haben die IORT mit kleinen Applikatoren ( $\leq 3,5$ ) erhalten. Bei den älteren Frauen ( $>65$  Jahre) waren es 54,9%. ( $p=0,05$ ).

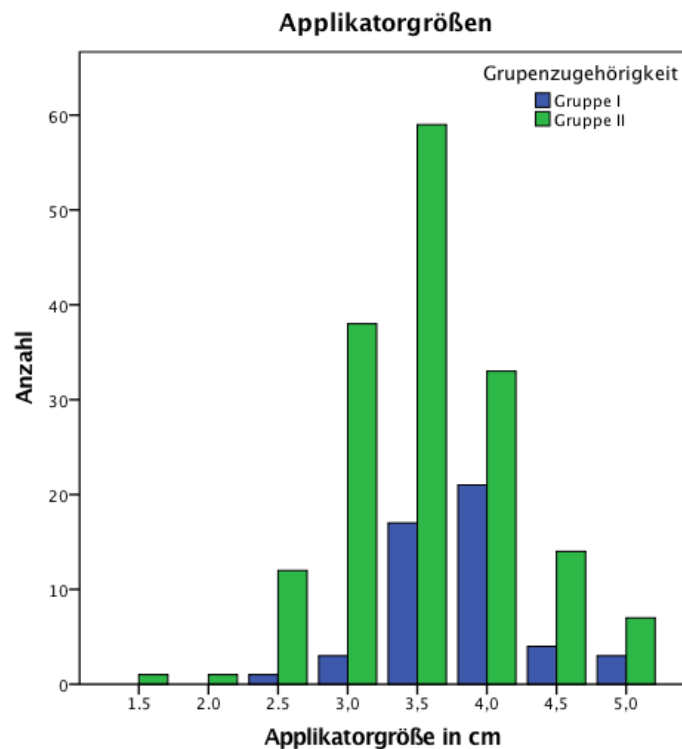


Abbildung 7: Applikatorgrößenverteilung im Gesamtkollektiv

#### 4.1.5. Studieneinschluss

Ein Teil der Patientinnen partizipierte in der Targit-A-Studie.<sup>83</sup> Insgesamt nahmen 48 Patientinnen an der Targit-A-Studie teil. Hierbei unterscheiden sich die Anteile der Studienteilnehmer zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe I sind 80% der Patientinnen Studienpatientinnen der Targit-A-Studie, während in Gruppe II nur 5% der Frauen Teil der Studie waren.

#### 4.1.6. IORT allein oder als Boost

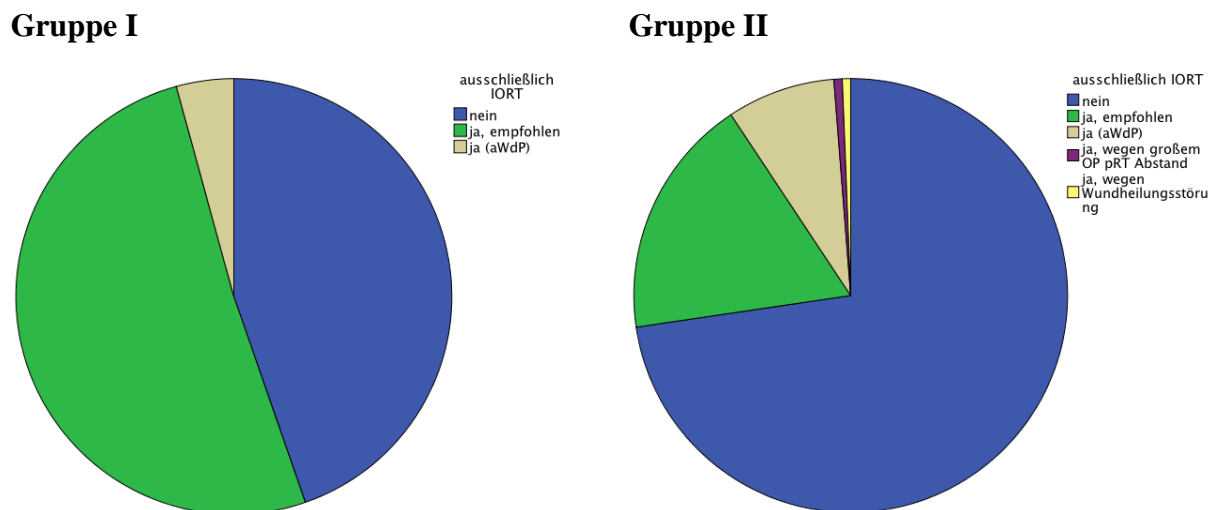


Abbildung 8: Verteilung von IORT allein und IORT als Boost in den Gruppen

Eine intraoperative Radiotherapie als vorgezogener Boost mit nachfolgender perkutaner Radiotherapie wurde in 136 Patientinnen durchgeführt, 72 Patientinnen bekamen eine alleinige intraoperative Radiotherapie und bei sechs der Frauen ist nicht bekannt, ob eine externe perkutane Radiotherapie (wie im Tumorboard empfohlen) stattfand. Eine Patientin brach die perkutane Radiotherapie nach der 3. Sitzung ab und wird hier in der Gruppe der alleinigen IORT aufgeführt.

In Gruppe I erhielten 20 Patientinnen (42,6%) eine IORT als Boost und 27 Patientinnen (57,4%) die IORT als alleinige Therapie. Bei zwei Patientinnen (4,1%) ist wegen fehlender Follow-up-Unterlagen nicht ersichtlich, ob sie die empfohlene perkutane Radiotherapie durchführen ließen. Zwei der 27 Patientinnen mit alleiniger IORT lehnten die anschließende perkutane Radiotherapie ab.

In Gruppe II wurden 116 Patientinnen (72,5%) kombiniert intraoperativ und postoperativ perkutan bestrahlt, während 44 Patientinnen (27,5%) eine alleinige IORT erhielten und bei vier Patientinnen (2,4%) war nicht zu ermitteln, ob sie postoperativ zusätzlich bestrahlt wurden. Bei 15 Patientinnen wurde zusätzlich zu IORT auch eine perkutane Radiotherapie empfohlen, diese wurde aber jedoch von den Patientinnen abgelehnt. Zusätzlich konnte bei zwei Patientinnen die angestrebte postoperative perkutane Radiotherapie nicht stattfinden, da das Zeitfenster für die adjuvante perkutane Radiotherapie (bis 12 Wochen postoperativ) verstrichen war. Bei einer Patientin lag dies an einer lang andauernden Wundheilungsstörung, die andere Patientin hielt sich postoperativ einige Zeit in ihrer Heimat im Ausland auf und kam erst vier Monate nach der Operation nach Deutschland zurück.

#### **4.1.6.1. Details zur perkutanen Radiotherapie**

Insgesamt erhielten 136 Patientinnen eine kombinierte intraoperative und postoperative Radiotherapie. In Gruppe I wurden 20 Patientinnen (42,6%) postoperativ mit einer medianen Dosis von 46Gy in 3 D Technik bestrahlt. Die 46Gy entsprechen der im Targit-A-Protokoll vorgeschriebener Dosis. Aufgrund eines deutschlandweiten „Amendement zum Protokoll“ wurde die Dosis ab 2010 auf 50Gy geändert, da die der Standarddosis für die Ganzbrustbestrahlung in Deutschland entsprach. Eine Patientin brach die postoperative Bestrahlung nach 3 Fraktionen wegen Schmerzen im bestrahlten Bereich ab. Bei 17 von den 20 Patientinnen (85%) wurde ausschließlich die Brust bestrahlt, bei den drei anderen (15%) wurden zusätzlich die Lymphabflusswege bestrahlt.

In Gruppe II wurden 114 Patientinnen mit einer medianen Dosis von 50Gy (46Gy-50,4Gy) bestrahlt. Bei einer Patientin waren die Einzelheiten zur Radiotherapie nicht bekannt. In 105 Fällen (91,3%) wurde ausschließlich die betroffene Mamma bestrahlt, in 10 Fällen (8,7%) zusätzlich auch die Lymphabflusswege. 113 Frauen (98,3%) wurden in 3D Technik bestrahlt, eine Patientin (0,9%) wegen vorhandener Trichterbrust in IMRT-Technik und eine Patientin (0,9%) in DIBH-Technik. Die DIBH-Technik wurde erst 05/2016 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in die klinische Routine eingeführt.

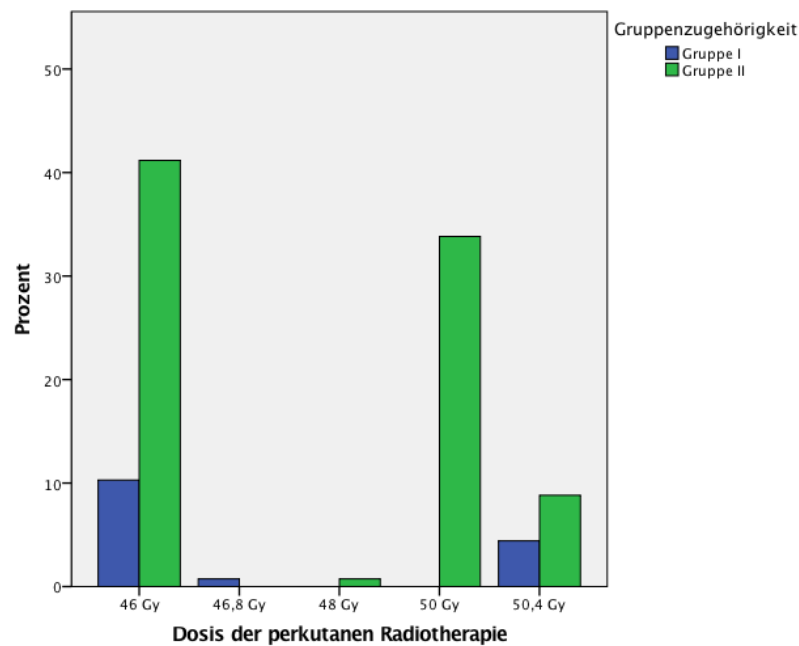


Abbildung 9: Dosisverteilung der perkutanen Radiotherapie im Gesamtkollektiv

#### 4.1.7. Follow-up-Zeit

Die mediane Follow-up-Zeit in der ersten Gruppe lag bei 8,1 Jahren und in der zweiten Gruppe bei 3,1 Jahren. Die mediane Follow-up-Zeit für beide Gruppen zusammen betrug 3,9 Jahre. Bei sechs Patientinnen konnte keine Follow-up-Zeit angegeben werden, da ausschließlich die Operation an der LMU durchgeführt wurde und sie danach nicht mehr an der Klinik behandelt wurden und auch nicht kontaktiert werden konnten. Alle diese Frauen gehörten zur zweiten Gruppe. Insgesamt wurde mit 97 Frauen, knapp die Hälfte des Kollektivs, über mindestens vier Jahre nachbeobachtet.

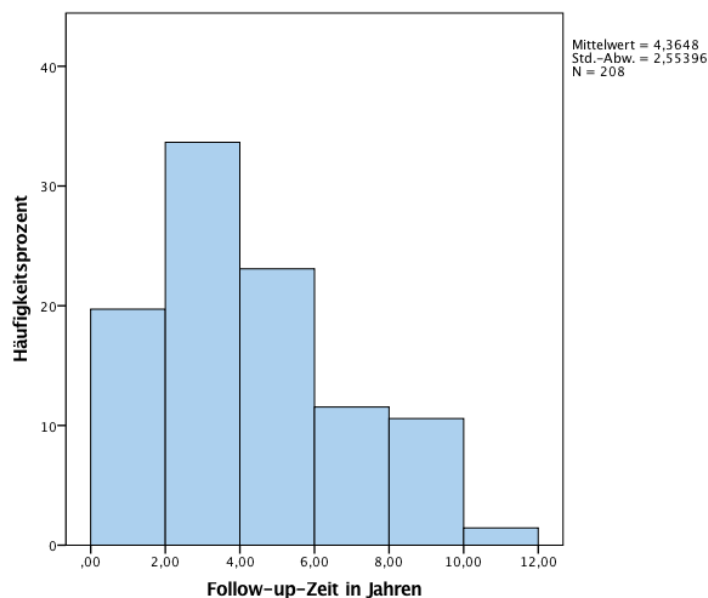


Abbildung 10: Follow-up-Zeiten des Gesamtkollektivs

#### 4.1.8. Histologie

In beiden Gruppen überwogen Tumoren duktaler Differenzierung (= no special Type, NST). In Gruppe I waren 86% der Tumoren von diesem Typ, in Gruppe II sogar 88%. Dabei zeigte sich in der ersten Gruppe bei 4% der Patientinnen und in der zweiten Gruppe bei 29% der Patientinnen eine zusätzliche duktale Carcinoma in Situ (DCIS) Komponente, wobei bei einer von ihnen die endgültige Histologie des OP-Präparats ausschließlich ein DCIS ohne Rest-Karzinomanhalt nach Stanze zeigte.

An zweiter Stelle kamen invasiv-lobuläre Tumoren (Gruppe I 8% und Gruppe II 6%) und Tumoren mit gemischt duktaler und lobulärer Differenzierung (Gruppe I 2% und Gruppe II 3%). Des Weiteren gab es insgesamt sieben Patientinnen (3,3%), deren Tumor einer anderen Histologie entsprach. Hierbei kamen muzinöse, tubuläre, medulläre und papilläre Differenzierungen vor.

Histologie	Gruppe I n=49	Gruppe II n=165
NST	42 (85,7%)	145 (87,9%)
mit DCIS	2 (4,1%)	47 (28,7%)
invasiv lobulär	4 (8,2%)	10 (6,1%)
gemischt	1 (2,0%)	5 (3,0%)
andere	2 (4,1%)	5 (3,0%)

*Tabelle 2: Histologie der Tumoren im Gesamtkollektiv*

#### 4.1.9. TNM Klassifikation

Die Verteilung der TNM Klassifikation wird in Tabelle 3 gezeigt. In beiden Gruppen trat T1c als medianes Tumorstadium auf. In Gruppe I lag die mediane Tumorgöße bei 1,6 cm, in Gruppe II bei 1,5cm. Wenn das Kollektiv nach dem medianen Alter von 64,1 Jahren aufgeteilt wurde, zeigte sich in der Gruppe der jüngeren Patientinnen eine mediane Tumorgöße von 1,7cm, während diese in der Gruppe der älteren Patientinnen bei 1,4cm lag. Von den Patientinnen mit T2 Stadium wurden 38 Frauen (71,7%) im Anschluss perkutan bestrahlt, die anderen 13 Frauen (24,5%) wurden aus verschiedenen Gründen (eigener Wunsch, Alter oder Multimorbidität) nicht zusätzlich perkutan bestrahlt. Bei zwei Frauen (3,8%) war nicht bekannt, ob sie die perkutane Bestrahlung durchführen ließen.

<b>Tumordetails</b>	<b>Gruppe I n=49</b>	<b>Gruppe II n=165</b>
<b>pT1</b>	39 (79,6%)	122 (73,9%)
pT1a (0,1-0,5 cm)	2 (4,1%)	9 (5,5%)
pT1b (0,6-1 cm)	10 (20,4%)	30 (18,2%)
pT1c (1,1-2 cm)	26 (53,1%)	83 (50,3%)
<b>pT2</b>	10 (20,4%)	43 (26,1%)
2-3 cm	8 (16,3%)	35 (21,2%)
3-4 cm	1 (2,0%)	7 (4,2%)
4-5 cm	1 (2,0%)	1 (0,6%)
<b>Lymphknotenstatus</b>	N=44	N=144
pN0	32 (72,7%)	120 (83,3%)
pN1	10 (22,7%)	20 (13,9%)
pN2	0	3 (2,1%)
pN3	2 (4,5%)	1 (0,7%)
Unbekannt (pNx)	5 (11,4%)	21 (12,7%)

*Tabelle 3: Tumorstadien im Gesamtkollektiv*

Einen positiven Lymphknotenstatus wiesen 27,2% der Patientinnen von Gruppe I und 16,7% der Patientinnen in Gruppe II auf ( $p=0,12$ ). Der Lymphknotenstatus wurde intraoperativ zumeist durch Sentinel-Lymphknotenbiopsie ermittelt. In Gruppe I bekamen 69,4% der Patientinnen nur eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie und 20,4% eine konsekutive Axilladisektion. Bei 10,2% der Patientinnen wurde kein Sentinel-Lymphknoten entfernt. In der zweiten Gruppe wurde bei 84% der Patientinnen der Lymphknotenstatus mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie bestimmt und bei 3,7% erfolgte eine konsekutive Axilla-Disektion. In 12,8% der Fälle wurde der Lymphknotenstatus nicht bestimmt.

Damit erhielten insgesamt 26 Patientinnen keine Lymphknoten-Operation. Vier dieser Frauen lehnten die empfohlene Lymphknotenentnahme trotz Indikation ab. Die Patientinnen, welche keine Lymphknoten-Operation erhielten, waren im Durchschnitt bereits 80,3 Jahre alt.

#### 4.1.10. Grading

Das Tumor-Grading ergab in beiden Gruppen ein medianes G2 Grading. In Gruppe I lag bei 62,5% der Patientinnen ein G2 Tumor vor und in Gruppe II bei 60,1% der Patientinnen. Im Vergleich der Gruppen kam das Grading G3 in der 1. Gruppe fast doppelt so häufig vor, wie in der anderen Gruppe (31,3% in Gruppe I und 17,2% in Gruppe II). Von den mit alleiniger IORT behandelten Frauen, hatten 11 (15,5%) einen G3 Tumor und von den kombiniert therapierten Frauen 23,7% ( $p=0,17$ ).

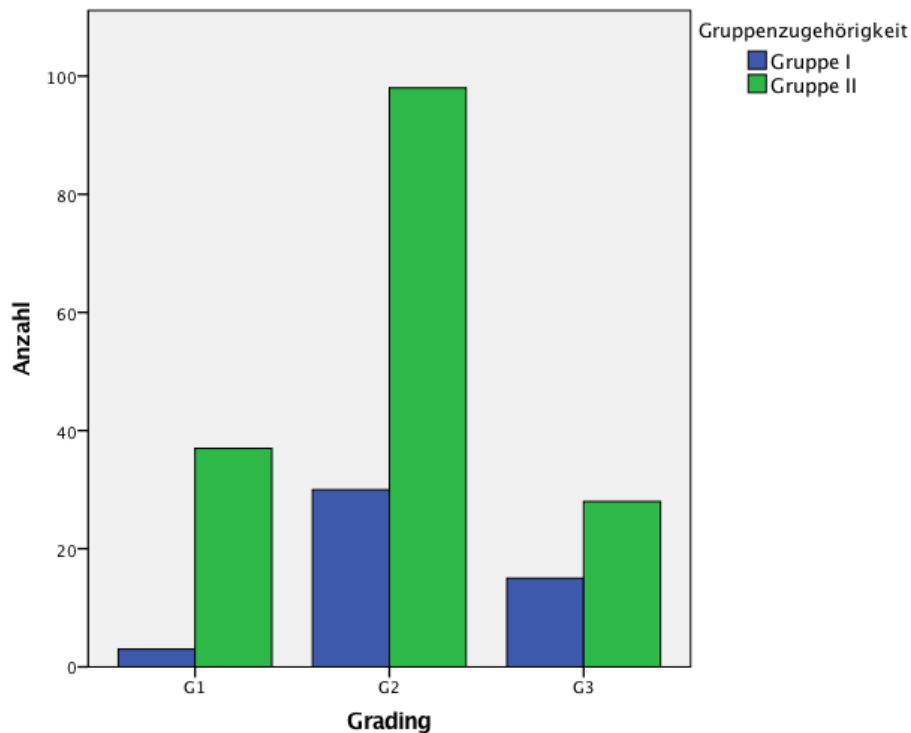


Abbildung 11: Verteilung des Gradings im Gesamtkollektiv

#### 4.1.11. Rezeptorstatus

In der Pathologischen Untersuchung wurde zudem die Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren untersucht, sowie der Her-2-neu-Status bestimmt. Bei Patientinnen, die ab Januar 2014 bestrahlt wurden, wurde zudem regelhaft der Ki-67-Status bestimmt.

Über 80% der Patientinnen waren Östrogenrezeptor positiv und über 68% waren Progesteronrezeptor positiv. Die Mehrheit unserer Patientinnen (89,4%) war Her-2-neu negativ. 48,1% zeigten eine low-level ki-67 Expression ( $<14\%$ ) und 18,3% eine intermediate-level Expression (14-19%). Nur 33% der Frauen haben eine high-level ki-67 Expression ( $>20\%$ ). Der cut-off wurde nach der der Publikation von Bustreo 2016 gewählt.<sup>11</sup> Damit zählte der Hauptteil des Kollektivs zu einer biologischen low-risk-Situation.<sup>47</sup>

In dem betrachteten Kollektiv zeigten insgesamt 14 Patientinnen (7,3%) einen Triple-negativen Tumor, während bei 23 Patientinnen (10,8%) mindestens eine Angabe fehlte, und sie somit als unbekannt klassifiziert wurden. In der ersten Gruppe waren 4% (2 von 45) der Patientinnen Triple negativ, in der Gruppe II 8% (12 aus 146). (p= 0,72)

Her-2-neu war in der ersten Gruppe bei 22,2% der Frauen überexprimiert (Her-2-neu 3+ und Her-2-neu 2+& Fish+) und in der zweiten Gruppe bei nur 7,3%. (p=0,002)

<b>Hormonrezeptorstatus</b>	<b>Gruppe I n=49</b>	<b>Gruppe II n=165</b>
<b>Östrogenrezeptor</b>		
positiv (>10%)	37 (82,2%)	130 (89,0%)
grenzwertig (1-10%)	2 (4,4%)	2 (1,4%)
negativ (0%)	6 (13,3%)	14 (9,6%)
Unbekannt	4 (8,2%)	19 (11,5%)
<b>Progesteronrezeptor</b>		
positiv (>10%)	31 (68,9%)	109 (74,7%)
grenzwertig (1-10%)	3 (6,7%)	15 (10,3%)
negativ (0%)	11 (24,4%)	22 (15,1%)
Unbekannt	4 (8,2%)	19 (11,5%)
<b>Her-2-neu</b>		
positiv (3+, 2+ fish+)	10 (22,2%)	12 (7,3%)
negativ (1+, 2+, fish-)	35 (77,8%)	151 (92,6%)
Unbekannt	4 (8,2%)	2 (1,2%)
<b>Ki-67 Expression</b>		
low level (<14%)	0	50 (48,1%)
intermediate level (14-19%)	0	19 (18,3%)
high-level (>=20%)	0	35 (33,7%)
Unbekannt	49	61

*Tabelle 4: Hormonrezeptorstatus-Verteilung im Kollektiv*



Patientinnen, die eine alleinige IORT erhielten, hatten zu 93,7% einen östrogenpositiven Tumor, während kombiniert therapierte Frauen diesen nur zu 84,6% vorwiesen. Die Progesteronrezeptoren waren ebenfalls in der alleinigen IORT Gruppe häufiger positiv. Hier zeigten sich die Tumoren in 76,2% Progesteron-Rezeptor positiv, in der anderen Gruppe nur zu 71,5%. Die Her-2-neu-Überexprimierung unterschied sich stark zwischen den beiden Gruppen (22,2% versus 7,3% der Patientinnen). Ki-67 war in der IORT Gruppe in 28,6% der Fälle über 20% und in der kombiniert therapierten Gruppe bei 36,5% der Frauen. Zudem zeigten in der IORT Gruppe 3,2% der Frauen einen triple negativen Tumor, in der kombiniert therapierten Gruppe waren es 8,9%. Ein Triple negativer Tumor ist durch fehlende Östrogen-, Progesteron- sowie Her-2-neu-Rezeptor-Exprimierung gekennzeichnet. Von den 14 Patientinnen mit Triple-negativen Tumoren konnte bei zwei Patientinnen keine Aussage über das Überleben oder das Auftreten von Lokalrezidiven gemacht werden, da keine Daten vorlagen. Bei den verbliebenen 12 Frauen lag eine mediane Follow-up-Zeit von 4,4 Jahren vor. Eine der Patientinnen (8,3%) erlitt ein Lokalrezidiv und verstarb in Folge der Tumorerkrankung, die restlichen 11 Frauen waren rezidivfrei. Alle triple negativen Tumoren wurden durch eine kombinierte IORT und perkutane RT therapiert.

#### **4.1.12. Operative Details**

Alle Patientinnen erhielten eine brusterhaltende Therapie in der Frauenklinik der LMU. Dabei ist festzustellen, dass in der zweiten Gruppe die Anzahl der therapierten Patientinnen mit durchschnittlich zweieinhalb pro Monat höher war als in der ersten Gruppe mit ca. einer Patientin pro Monat. In der ersten Gruppe wurden 36 Patientinnen (73,5%) R0 reseziert. Bei den anderen 13 Patientinnen (26,5%), die nicht R0 reseziert werden konnten, waren fünf Frauen (10,2%) mit randbildendem DCIS. Von diesen insgesamt 13 Frauen unterzogen sich 11 einer Nachresektion und eine Patientin einer Mastektomie. Bei einer Patientin folgte zuerst eine erneute R1-Nachresektion und im Anschluss eine Mastektomie bei wiederholter R1-Situation. Insgesamt waren von den 13 Nachresektionen, 12 Resektionsränder tumorfrei und in einem Präparat zeigte sich noch Resttumor.

In der zweiten Gruppe waren 137 Patientinnen (83,5%) nach der IORT tumorfrei und bei 19 Frauen (11,6%) zeigte sich in der postoperativen Histologie eine R1 Situation. Zudem war bei acht Frauen (4,8%) der Tumor komplett entfernt, jedoch war das begleitende DCIS randbildend. Insgesamt ließen sich in der zweiten Gruppe 26 Patientinnen nachresezieren und eine Frau unterzog sich einer Mastektomie. Nur bei einer Patientin wurde im Nachresektions-Präparat Tumorgewebe nachgewiesen, alle anderen Präparate waren tumorfrei. Eine Patientin

lehnte die OP ab und es verblieb somit eine R1 Situation. Zudem ließen sich drei Patientinnen aus kosmetischen Gründen nachoperieren. Diese Patientinnen waren mit einem medianen Alter von 45,5 Jahren deutlich jünger als der Durchschnitt unserer Patientinnen (64 Jahre).

Der Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der Rate an R0 Resektion (Gruppe I 36/49: 73,5%; Gruppe II 137/164: 83,5%;  $p=0,11$ ) und der Rate an medizinisch indizierten Nachoperationen bei R1-Situation, randbildendem DCIS-Anteil oder unzureichenden Sicherheitsabständen war statistisch nicht signifikant (Gruppe I 14/49 28,6%; Gruppe II 26/163 16%,  $p=0,05$ ).

Patientinnen mit alleiniger IORT wurden im Schnitt seltener nachoperiert. Von ihnen wurden 12,7% der Frauen nachreseziert, bei den Frauen mit kombinierter Therapie 21,3% der Patientinnen ( $p=0,1$ ).

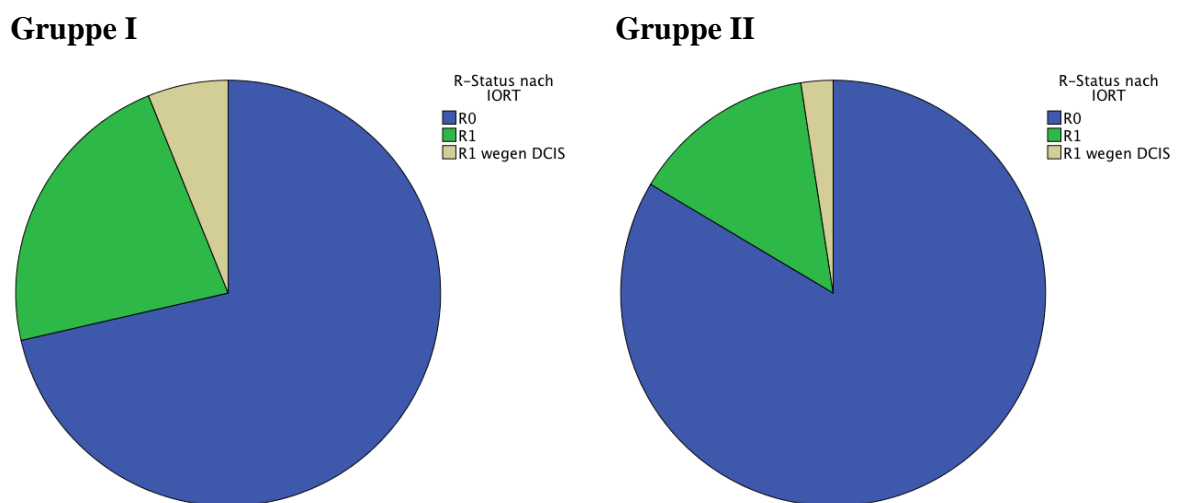


Abbildung 12: R-Status nach IORT in Gruppe I und II

#### 4.1.13. Adjuvante systemische Therapie

Insgesamt bekamen von den 214 Patientinnen 157 Frauen (79,7%) eine endokrine Therapie. Fünf Patientinnen (2,5%) lehnten diese ab und bei 17 Frauen (8,6%) war der Status unbekannt.

Von 214 Patientinnen war bei insgesamt 138 Patientinnen die Dauer der endokrinen Therapie (Tamoxifen allein oder Kombinationstherapie Tamoxifen mit Wechsel auf Aromataseinhibitor) bekannt. Diese lag im Mittel bei 3,4 Jahren und somit deutlich unter den empfohlenen 5 Jahren. Alle Patientinnen, welche die Therapie vorzeitig abbrachen oder das Präparat wechselten, taten dies aufgrund von Nebenwirkungen. In der ersten Gruppe erhielten die meisten Patientinnen eine sequentielle Therapie mit 2 Jahren Tamoxifen und 3 Jahren

Aromatase-Inhibitoren (59,4%), während in der zweiten Gruppe der überwiegende Anteil der Frauen eine alleinige Aromatase-Inhibitor Therapie (60%), und nur 8% eine kombinierte Therapie erhielt.

<b>Adjuvante systemische Therapie</b>	<b>Gruppe I n=49</b>	<b>Gruppe II n=165</b>
<b>Endokrine Therapie</b>		
ja	32 (74,4%)	125 (81,2%)
nein	9 (20,9%)	26 (16,9%)
nein auf Wunsch der Patientin	2 (4,7%)	3 (1,9%)
unbekannt	6 (12,2%)	11 (6,7%)
<b>Chemotherapie</b>		
ja	11 (23,4%)	40 (24,7%)
nein	33 (70,2%)	115 (71%)
nein auf Wunsch der Patientin	3 (6,4%)	7 (4,2%)
unbekannt	2 (4,1%)	3 (1,8%)
<b>Anti-Her-2-neu-Rezeptor-Antikörper</b>		
ja	2 (4,5%)	7 (4,2%)
nein	42 (95,5%)	149 (95,5%)
unbekannt	5 (10,2%)	9 (5,5%)
<b>Adjuvante Bisphosphonat-Therapie</b>		
ja	4 (8,9%)	32 (19,4%)
nein	41 (91,1%)	118 (78,7%)
unbekannt	4 (8,2%)	15 (9,1%)

*Tabelle 5: Adjuvante systemische Therapien*

Insgesamt erhielten 50 Patientinnen eine Chemotherapie. Der Tumor dieser Patientinnen war dabei entweder Östrogen- oder Progesteron-Rezeptor negativ (32%), Her-2-neu-Rezeptor positiv (22%) oder G3 (50%) klassifiziert, die Patientinnen waren unter 35 Jahre alt (4%) oder hatten einen positiven Lymphknotenstatus (40%). Zum Teil wiesen manche der Frauen

mehrere dieser Risikofaktoren auf. In beiden Gruppen erhielten ca. 24% der Patientinnen eine Chemotherapie. In der ersten Gruppe wurden alle Therapien adjuvant durchgeführt.

In Gruppe II wurden 80% der Chemotherapien ebenfalls adjuvant durchgeführt, 15% neoadjuvant und 5% sowohl prä- als auch postoperativ. In beiden Gruppen wurde am Häufigsten das Chemotherapie-Schema 6x FEC oder 4xEC+12xTaxol verabreicht.

#### **4.2. Lokale Kontrolle**

Von den 214 Patientinnen, hatten vier Patientinnen (2%) einen Lokalrezidiv erlitten und 197 Patientinnen (98%) keines. Von diesen vier Frauen sind zwei Patientinnen durch eine kombinierte IORT und perkutane RT therapiert worden, die anderen beiden erhielten eine alleinige IORT, wobei diese nur einer von beiden Frauen empfohlen wurde. Die andere lehnte eine perkutane Radiotherapie, sowie eine adjuvante Chemo- und endokrine Therapie trotz bestehender Indikation ab. Bei 13 (6,1%) der Patientinnen lagen keine Information zum Lokalrezidivstatus vor.

Von den vier Frauen die ein Rezidiv zeigten, war der Rezidivtumor in drei Fällen von gleicher Biologie wie der Primärtumor. Bei zwei Frauen lag das Rezidiv im gleichen Quadranten, bei einer Frau in einem anderen Quadranten (aber mit gleicher Tumorbilogie) und bei einer Patientin gab es dazu keine Information. Dabei ereigneten sich zwei Rezidive in der ersten Gruppe, was einer Lokalrezidivrate von 4,2% nach 8 Jahren medianes follow-up entspricht. Die anderen beiden Rezidive ereigneten sich in der zweiten Gruppe, was einer Lokalrezidivrate von 1,3% nach drei Jahren medianes follow-up entspricht ( $p=0,2$ ). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs lag bei 1,4 Jahren (Minimum 1,2 Jahre; Maximum 3,5 Jahre). Von den vier Patientinnen mit Lokalrezidiv verstarben im Verlauf drei an den Folgen einer Metastasierung.

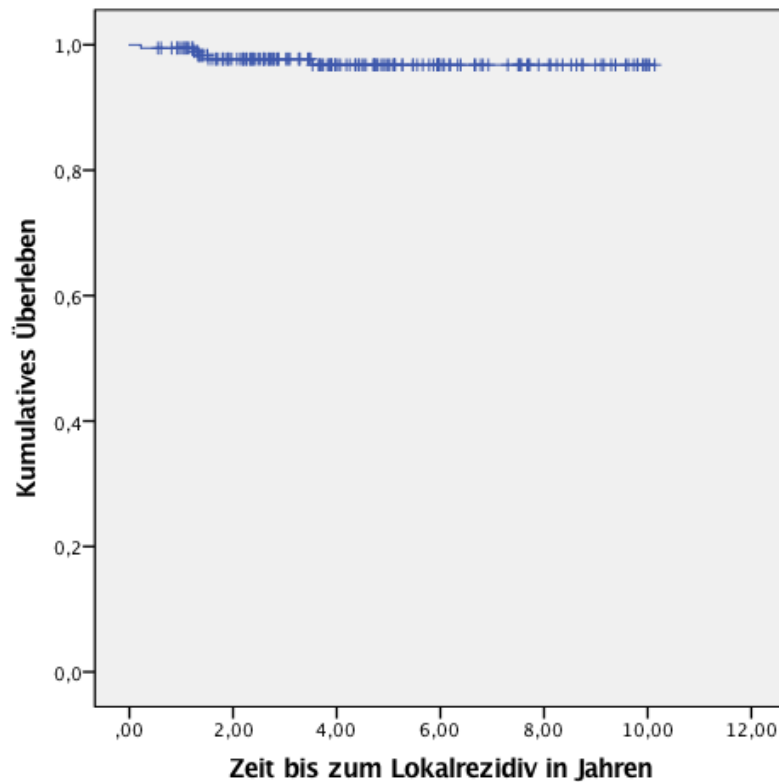


Abbildung 13: Lokalrezidiv-freies Überleben des Gesamtkollektivs

Zusätzlich erlitten zwei Patientinnen (1%) ein Lymphknotenrezidiv. Pro Gruppe ereignete sich bei einer Patientin ein solches Ereignis. Eine Patientin erlitt das Lymphknotenrezidiv in der Axilla und wurde mittels Axilla-Dissektion, Radiotherapie des Lymphabflusses und endokriner Therapie behandelt. Bei der anderen Frau ereignete sich das Lymphknotenrezidiv in den supra-klavikulären Lymphknoten. Sie wurde auf eigenen Wunsch ausschließlich durch eine Radiotherapie therapiert. Bei beiden Patientinnen traten bis zum Erfassungszeitpunkt keine weiteren Metastasierungen ein.

In dem betrachteten Kollektiv wurden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei sieben Frauen Metastasen diagnostiziert. Von den metastasierten Frauen erlitten drei zuvor ein Lokalrezidiv. Dabei waren die Metastasen meist in Leber, Knochen und Lunge lokalisiert. In der ersten Gruppe lag die Metastasierungsrate bei 6,5% (3/48) und in der zweiten Gruppe bei 2,7% (4/146), ( $p=0,2$ ). Von den metastasierten Frauen starben vier, eine lebte noch, und bei zwei Frauen ist der Überlebensstatus unbekannt, da sie ins Herkunftsland zurückzogen ist.

### 4.3. Überleben

Bei 205 Patientinnen konnte das Überleben zu Juni 2017 sicher bestimmt werden, bei sieben Frauen konnte dies nicht ermittelt werden. Zusätzlich gibt es zwei Patientinnen, die vermutlich brustkrebsbezogen verstorben sind, da sie sich in einer multipel metastasierten Situation befanden und sich in ihr Herkunftsland zurückbegaben. Eine von Ihnen erlitt vorher ein Lokalrezidiv. Damit ergibt sich eine Gesamtmortalität von 4,3% (9/205). Die krankheitsspezifische Mortalität liegt bei 2% (4/205). Unter Berücksichtigung der beiden Patientinnen, die vermutlich brustkrebsbezogen starben, lag die Gesamtmortalität bei 5,4% und die brustkrebsbezogene Sterblichkeit bei 2,9%.

Von den vier Frauen, die sicher an den Folgen des Mammakarzinoms verstarben, erlitten drei Frauen zuvor ein Lokalrezidiv. Alle vier Verstorbenen waren vor Ihrem Tod metastasiert.

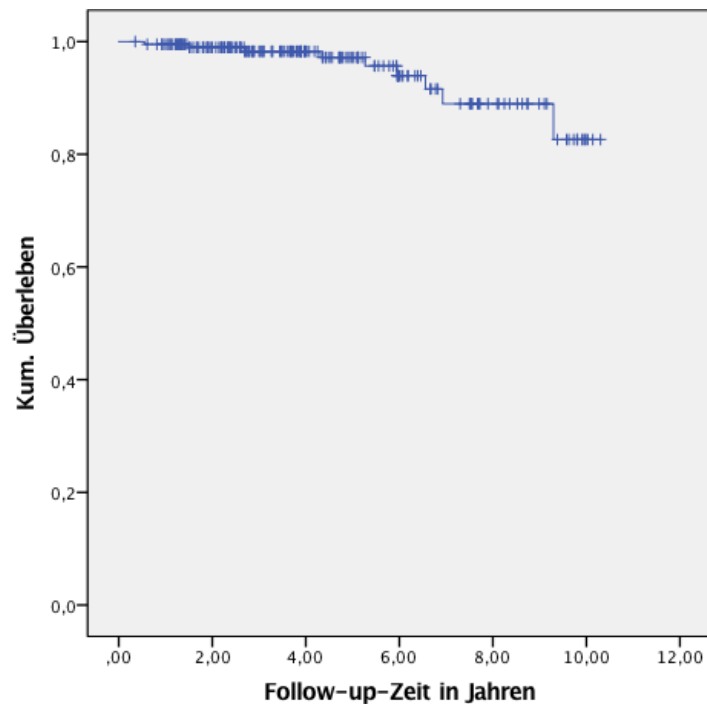


Abbildung 14: Überleben des Gesamtkollektivs unabhängig von der Todesursache

### 4.4. Lokale Toxizität

#### 4.4.1. Akute Toxizität

Unter akuter Toxizität werden die Nebenwirkungen der Therapie verstanden, die innerhalb von 30 Tagen auftreten. Hierbei ist zu beachten, dass die Nebenwirkungen sowohl Folge der Operation, als auch der IORT sein könnten.

<b>Akute Komplikationen</b>		<b>Gruppe I n=48</b>	<b>Gruppe II n=164</b>
nein		41 (85,4%)	147 (89,6%)
ja		7 (14,6%)	17 (10,4%)
Serom		2 (4,2%)	5 (3%)
	Davon mit Punktion	2 (4,2%)	1 (0,6%)
Hämatom		3 (6,3%)	3 (1,8%)
	Davon mit Ausräumung	2 (4,2%)	0
Abszess		2 (4,2%)	4 (2,4%)
	Davon mit Spaltung	0	4 (2,4%)
Nachblutung		0	1 (0,6%)
Mastitis mit oraler Antibiose		0	2 (1,2%)
Wunddefekt		0	1 (0,6%)
Strahlenreaktion der Haut >CTCAE°2		0	1 (0,6%)
unbekannt		1/49 (2%)	1/165 (0,6%)

*Tabelle 6: Übersicht akuter Komplikationen*

Insgesamt zeigten 11,3% unserer Patientinnen (24 von 212) eine akute Nebenwirkung. Hierbei traten am Häufigsten Serome (7 aus 212 Patienten, 3,3%), Abszesse (6 aus 212 Pat, 2,8%) und Hämatome (6 aus 212 Pat, 2,8%) auf. In Gruppe I traten bei 14,6% der Patientinnen Nebenwirkungen auf, in Gruppe II bei 10,4% ( $p=0,42$ ). Alle drei oben genannten Hauptprobleme kamen dabei in Gruppe II vermindert vor. Besonders das Vorkommen von Hämatomen minimierte sich von 6,3% in Gruppe I auf 1,8% in der zweiten Gruppe ( $p=0,1$ ). Des Weiteren konnte die Toxizität je nach Schweregrad verschieden unterteilt werden. Bei unserem Kollektiv zeigten neun Patientinnen (4,2%) klinisch signifikante Komplikationen wie Hämatome mit Ausräumung oder Abszesse mit Spaltung. In der ersten Gruppe zeigten zwei Frauen (4,1%) solche Symptome, bei Gruppe II sieben der Patientinnen (4,3%). In der zweiten Gruppe musste eine Patientin wegen einer Nachblutung behandelt werden, wobei zu beachten ist, dass diese Patientin antikoaguliert war, also ein signifikant höheres Blutungsrisiko hatte.

Insgesamt litten zwei Patientinnen in der Gruppe II unter einer verzögerten Wundheilung (0,9%), wobei eine von Ihnen unmittelbar nach alleiniger IORT eine Strahlenreaktion °4 CTCAE mit Hautnekrose zeigte (0,5%).

#### **4.4.2 Radiogene Toxizität**

Eine Sonderstellung nimmt das Auftreten einer Radiodermatitis ein. Diese Nebenwirkung tritt vor Allem durch die perkutane Bestrahlung auf, da die Haut im Strahlengang liegt. Dieses zeigt sich auch an unserem Kollektiv. Von den Patientinnen, die eine zusätzliche perkutane Bestrahlung erhielten, waren nur 14% komplett ohne Radiodermatitis, bei den alleinig durch IORT therapierten Frauen zeigten sich 94% beschwerdefrei.

Insgesamt zeigten die meisten Frauen (51,2%) nur eine leichtgradige Radiodermatitis (CTCAE°1) oder gar keine Reaktion (41,5%). Eine °2 Radiodermatitis (mäßige Hautreaktion mit feuchten Epitheliolysen) zeigte sich bei 6,8% der Patientinnen und nur eine Frau litt unter einer als °4 einzustufenden Radiodermatitis. Diese Patientin wurde allein durch die intraoperative Bestrahlung therapiert. Eventuell könnte hier ein Kontakt zwischen dem Applikator und der Hautoberfläche vorgelegen haben, der diese starke Radiodermatitis hervorgerufen hat.

Zudem zeigten sich folgende Nebenwirkungen ausschließlich bei den 136 Patientinnen, die durch IORT mit anschließender perkutaner RT therapiert wurden: Fatigue (5,9%), Mastitis (1,5%) und Juckreiz (2,9%). Eine der kombiniert therapierten Patientinnen erlitt im Anschluss an die perkutane Radiotherapie nebenbefundlich eine Lungenembolie mit Infarktpneumonie.

#### **4.4.2. Subakute Toxizität**

Die subakute Toxizität fasst die Therapienebenwirkungen, die zwischen Tag 30 und Tag 90 nach OP auftraten, zusammen. Insgesamt waren 20 Patientinnen davon betroffen (9,5%). In Gruppe I waren 6,3% der Frauen betroffen, in Gruppe II 10,5% (p=0,4). Die meisten Patientinnen stellten sich mit Abszessen, Mastitis, einem Serom oder Hämatom vor (siehe Tabelle 7). Patientinnen mit einem Alter <64 Jahren hatten zu 8,3% subakuten Beschwerden, bei der älteren Patientinnen waren es 10,9%.



<b>Subakute Komplikationen</b>		<b>Gruppe I n=48</b>	<b>Gruppe II n=162</b>
nein		45 (93,8%)	145 (89,5%)
ja		3 (6,3%)	17 (10,5%)
Serom		0	4 (2,4%)
	davon mit Punktion	0	3 (1,8%)
Hämatom		0	3 (1,8%)
	davon mit Ausräumung	0	0
Abszess		3 (6,3%)	3 (1,8%)
	davon mit Spaltung	1 (2,1%)	2 (1,2%)
Mastitis mit oraler Antibiose		0	4 (2,4%)
sekundärer Wunddefekt		0	1 (0,6%)
starkes Ödem		0	2 (1,2%)
unbekannt		1/49 (2%)	3/165 (1,8%)

*Tabelle 7: Übersicht subakuter Komplikationen*

Auch bei den subakuten Komplikationen erfolgte die Einteilung in die klinisch signifikanten Nebenwirkungen. Insgesamt haben sich fünf Patientinnen (2,3%) mit solchen Symptomen vorgestellt. Diese Komplikationen unterschieden sich kaum zwischen den beiden Gruppen (Gruppe I: 2,1%, Gruppe II: 2,5%). Insgesamt musste bei einer Patientin ein Serom dreimal punktiert werden (0,5%) und drei Abszesse (1,4%) wurden operativ saniert und bei einer Patientin öffnete sich die Wunde nach primärem Verschluss wieder (0,5%). Von den drei operierten Abszessen entstanden zwei aus zuvor akuten Abszessen, die sich chronifizierten.

#### **4.4.3. Spättoxizität**

Insgesamt konnte bei 191 (89,3%) Patientinnen Informationen über aktuell bestehende Nebenwirkungen der Brustkrebstherapie gewonnen werden. Dabei stellte sich heraus, dass 107 Frauen (56%) unter einer Spättoxizität litten. In der ersten Gruppe wurden Daten zu 46 Patientinnen (93,9%) gewonnen, in Gruppe II zu 145 Frauen (87,9%).

#### 4.4.3.1. Retraktionen

Die Retraktion der Narbe oder der Mamille stellte ein häufiges Problem dar. Insgesamt litten 51 Frauen (26,7%) unter einer erstgradigen Retraktion der Narbe, bei fünf Frauen (2,6%) war diese zweitgradig. Bei weiteren vier Patientinnen (2,1%) kam es durch eine Retraktion der Narbe zu einer verzogenen Mamille.

<b>Retraktion</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
keine	35 (76,1%)	95 (65,5%)
°1 der Narbe	10 (21,7%)	41 (28,3%)
°2 der Narbe	0	5 (3,4%)
°1 der Mamille	1 (2,2%)	4 (2,8%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 8: Vorkommen von Retraktionen im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der zweiten Gruppe traten mehr Retraktionen auf als in der ersten Gruppe ( $p=0,18$ ).

Im Vergleich zwischen Studienpatienten und anderen Patienten, fiel bei den Studienpatienten eine geringere Retraktionsrate auf. Hier waren 21,3% (13/48) von einer Retraktion betroffen, bei den Patienten außerhalb von Studien in 36,9% (48/130) ( $p=0,03$ ).

<b>Retraktion</b>	<b>Studienpatientinnen n=61</b>	<b>Studienlose Patientinnen n=130</b>
keine	48 (78,7%)	82 (63,1%)
°1 der Narbe	10 (16,4%)	41 (31,5%)
°2 der Narbe	0	5 (3,8%)
°1 der Mamille	3 (4,9%)	2 (1,5%)
unbekannt	5/66 (7,6%)	18/148 (12,2%)

*Tabelle 9: Vorkommen von Retraktionen im Vergleich zwischen Studien- und Studienlosen Patientinnen*

#### 4.4.3.2. Fibrose

Bei der Fibrose musste zwischen einer rein radiologisch diagnostizierten und einer klinisch relevanten Fibrose unterschieden werden. Unter radiologischer Fibrose sind die Patientinnen aufgeführt, deren Fibrose ausschließlich mittels bildgebender Verfahren beschrieben wurde.

115 Patientinnen (60,2%) waren ohne jegliche Fibrose und 51 Patientinnen (26,7%) zeigten eine rein radiologische Fibrose. Hinsichtlich der Beschwerden, waren insgesamt 166 Patientinnen (86,9%) symptomfrei. Bei 25 Patientinnen traten Symptome auf (13%). Davon hatten 13 Patientinnen Symptome im Sinne von °1 nach CTCAE und 12 Patientinnen wurden °2 klassifiziert.

<b>Fibrose</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=144</b>
keine	31 (67,4%)	83 (57,6%)
radiologisch	13 (28,3%)	38 (26,4%)
klinisch	2 (4,3%)	23 (16%)
davon CTCAE °1	2 (4,3%)	11 (7,6%)
davon CTCAE °2	0	12 (8,%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	21/165 (12,7%)

*Tabelle 10: Vorkommen von Fibrose im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der ersten Gruppe hatten insgesamt 4,3% der Patientinnen eine klinische Fibrose, in Gruppe II waren es 16% ( $p=0,04$ ).

Wenn man das gesamte Kollektiv je nach Therapiestatus in alleiniger IORT und IORT mit kombinierter perkutaner Radiotherapie unterteilt, zeigte sich bei 8,5% der Patientinnen (5/59), die nur eine IORT erhielten, eine klinische Fibrose. Bei den Frauen, die zusätzlich eine perkutane Bestrahlung erhielten, zeigten 15,8% (20/126) eine klinische Fibrose ( $p=0,28$ ).

Eine weitere vorgenommene Unterteilung war je nach Studieneinschluss in die Targit-A-Studie. Hier zeigte sich, dass die Studien-Patientinnen eine niedrigere Fibrose-Rate hatten. Die Targit-A-Patientinnen hatten in 4,5% eine klinische Fibrose, die anderen zu 15,6%.

<b>Fibrose</b>	<b>Studien-Patientinnen n=61</b>	<b>studienlose Patientinnen n=130</b>
keine	41 (67,2%)	74 (56,9%)
radiologisch	15 (24,6%)	36 (27,7%)
klinisch	5 (8,2%)	20 (15,4%)
davon CTCAE °1	2 (3,3%)	11 (8,5%)
davon CTCAE °2	3 (4,9%)	9 (6,9%)
unbekannt	5/66 (7,5%)	18/148 (12,2%)

*Tabelle 11: Vorkommen von Fibrose im Vergleich zwischen Studien- und Studienlosen Patientinnen*

#### **4.4.3.3. Ölzysten**

Unter einer Ölzyste versteht man den Untergang von Gewebe mit der Bildung eines kleinen Lipoms. Bei 40 Patienten (20,9%) bestand zum Zeitpunkt der letzten Bildgebung eine Ölzyste und bei vier weiteren lag der Verdacht auf eine vor.

<b>Ölzyste</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
keine	29 (63%)	119 (82,1%)
vorhanden	16 (34,8%)	24 (16,6%)
Verdacht auf eine Ölzyste	1 (2,2%)	2 (1,4%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 12: Vorkommen von Ölzysten im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der ersten Gruppe trat bei 16 Patientinnen (34,8%) eine Ölzyste auf, in der zweiten Gruppe bei 24 Patientinnen (16,6%) ( $p=0,008$ ). Von den Studienpatientinnen hatten 37,7% (23/61) eine Ölzyste, bei den anderen Patientinnen nur 13% (17/130). Von den alleinig mit IORT behandelten Patientinnen hatten 15/59 (25,4%) eine Ölzyste, bei den kombiniert therapierten Frauen 24/127 (18,9%).

#### 4.4.3.4. Schmerz

Insgesamt waren 154 Patientinnen (80,6%) zum Zeitpunkt des letzten Follow-up schmerzfrei. 35 Frauen (18,3%) klagten über gelegentlich „leichte“ Schmerzen (CTCAE Grad 1) und bei zwei Frauen (1%) lagen alltagseinschränkende Schmerzen vor (CTCAE Grad 2).

Schmerzen	Gruppe I n=46	Gruppe II n=145
keine	40 (87%)	114 (78,6%)
vorhanden	6 (13%)	31 (21,4%)
Davon °1 CTCAE	6 (13%)	29 (20%)
Davon °2 CTCAE	0	2 (1,4%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 13: Schmerzhäufigkeiten im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der ersten Gruppe klagten mit 13% weniger Frauen über Schmerzen, als in der zweiten Gruppe, in der 21,4% der Patientinnen Schmerzen angaben ( $p=0,21$ ). Von den Studienpatientinnen hatten sieben Patientinnen (11,5%) Schmerzen, von den anderen Frauen hingegen 23,1% (30 aus 130), ( $p=0,06$ ).

#### 4.4.3.5. Serom

Bei 25 der Patientinnen (13,1%) wurde im letzten Follow-up ein Serom diagnostiziert. Zusätzlich mussten drei Patientinnen wegen eines Seroms einmalig punktiert werden und eine Patientin sogar dreifach.

<b>Serom</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
nein	46 (100%)	115 (78,8%)
ja		30 (20,7%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 14: Vorkommen von Seromen im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

Alle Serome ereigneten sich bei Frauen der zweiten Gruppe ( $p=0,001$ ). Nur zwei der Patientinnen, die in die Studien eingeschlossen wurden, erlitten ein Serom, bei den außerhalb der Studie behandelten Patientinnen waren es 28. ( $p=0,001$ )

#### **4.4.3.6. Induration**

Insgesamt klagten 25 Frauen (13,1%) über eine Verhärtung im Narbenareal.

<b>Induration</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
nein	44 (95,7%)	122 (84,1%)
ja	2 (4,3%)	23 (15,9%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 15: Vorkommen von Indurationen im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der ersten Gruppe traten die Beschwerden seltener auf, als in der zweiten Gruppe ( $p=0,04$ ).

Zwischen Studien-eingeschlossenen und anderen Patienten besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,17$ )

#### 4.4.3.7. Hyperpigmentierung

Eine Hyperpigmentierung berichteten 23 Patientinnen (12%).

<b>Hyperpigmentierung</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
keine	44 (95,7%)	124 (85,5%)
vorhanden	2 (4,3%)	21 (14,5%)
Davon °1 CTCAE	2 (4,3%)	20 (13,8%)
Davon °2 CTCAE	0	1 (0,7%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 16: Vorkommen von Hyperpigmentierung im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

Die Patientinnen der Gruppe II haben diese Beschwerden häufiger, als die Patientinnen der ersten Gruppe ( $p=0,18$ ).

#### 4.4.3.8. Ödem

18 Patientinnen (9,9%) gaben das Vorhandensein eines Lymphödems an. Bei sieben von ihnen (3,7%) wurde keine spezifische Therapie durchgeführt, weshalb das Ödem nach CTCAE als °1 eingestuft wird. 11 Patienten (5,8%) hatten ein Lymphödem, welches mit Lymphdrainage therapiert wurde (°2),

<b>Lymphödem</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
keines	44 (95,7%)	129 (89%)
vorhanden	2 (4,3%)	16 (11%)
Davon °1 CTCAE	0	7 (4,8%)
Davon °2 CTCAE	2 (4,3%)	9 (6,2%)
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)

*Tabelle 17: Vorkommen von Lymphödemen im Vergleich zwischen Gruppe I und II*

In der ersten Gruppe traten die Beschwerden seltener auf, als in der zweiten Gruppe ( $p=0,1$ ).

#### **4.4.3.9. Andere Spätfolgen**

Die anderen Spätfolgen traten bei unter 10% des Gesamtkollektivs auf. Zysten und Teleangiektasien ersten Grades zeigten sich bei zehn Patientinnen, permanenter Juckreiz wurde von drei Frauen berichtet. Bei anderen drei Patientinnen (1,5%) wurde eine „chronische“ Mastitis diagnostiziert und bei einer weiteren besteht der klinische Verdacht darauf. Zwei Patientinnen (1%) gaben eine eingeschränkte Armbeweglichkeit an und eine Frau berichtete über ein „unangenehmes chronisches Wärmegefühl“ in der therapierten Brust.

<b>Vorkommen anderer Spätfolgen</b>	<b>Gruppe I n=46</b>	<b>Gruppe II n=145</b>
Zyste	5 (10,9%)	6 (4,1%)
Teleangiektasien, °1	1 (2,2%)	9 (6,2%)
Pruritus	0	4 (2,8%)
Mastitis	1 (2,2%)	2 (1,4%)
Armbeweglichkeitseinschränkung	0	2 (1,4%)
Überwärmung	1 (2,2%)	0
unbekannt	3/49 (6,1%)	20/165 (12,1%)



#### **4.5. Beeinflussende Faktoren**

Keine der untersuchten Variablen (Applikatorgröße, Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Stattfinden einer Nachresektion, IORT allein oder als Boost) zeigte eine statistisch signifikante Korrelation zum Auftreten akuter oder subakuter Nebenwirkungen. Jedoch zeigten Patientinnen mit alleiniger IORT weniger späte Nebenwirkungen, als Patientinnen, die eine kombinierte Therapie erhielten. ( $p=0,08$ ) Im Einzelnen litten sie seltener unter Hyperpigmentierungen ( $p=0,04$ ), Narbenretraktionen ( $p=0,05$ ), Ödemen ( $p=0,06$ ) und Seromen ( $p=0,06$ ). Daher leiden sie auch seltener unter Schmerzen, als Patientinnen mit kombinierter Therapie ( $p=0,03$ ).

### **5. Diskussion**

#### **5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeitergebnisse von zehn Jahren intraoperativer Radiotherapie beim frühen Mammakarzinom an der LMU darzustellen.

Die Targit-A-Studie hatte für die IORT vergleichbare Ergebnisse zu einer perkutanen Radiotherapie der gesamten Brust bezüglich lokaler Kontrolle, Überleben und Toxizität innerhalb eines kontrollierten Studiensettings gezeigt.<sup>82, 83, 86</sup> In dieser Arbeit wurden die Single-center Ergebnisse im Versorgungsalltag dargestellt. Dabei stellte die lokale Kontrolle den primären Endpunkt und die Therapie-Toxizität einen sekundären Endpunkt dar.

Unsere Patientinnen zeigten eine Lokalrezidivrate von 2% und eine krebbsbedingte Mortalität von 2%. Von den vier, gesichert brustkrebsbezogen verstorbenen Frauen, hatten drei Frauen zuvor ein Lokalrezidiv. Wenn man auch die beiden Frauen berücksichtigt, die aufgrund des Krankheitsverlaufs höchst vermutlich im Ausland an den Folgen des Brustkrebses verstarben, lag unsere krebbsbedingte Mortalität bei 3%, was die Literaturdaten widerspiegelt (TARGIT-A Studie<sup>86</sup> Gesamtmortalität IORT Patientinnen 3,9%).

Eine akute Toxizität zeigte sich in 11,3% unserer Patientinnen, eine subakute bei 9,5% und eine Grad 2 Spättoxizität zeigte sich bei 2-6% der Frauen. Die akute Toxizität trat vermehrt in der frühen Therapiegruppe auf (Gruppe I = Behandlung zwischen 08/2006 bis 07/2010),

während die subakute Toxizität in der späteren Gruppe (Grippe II= Behandlung zwischen 08/2010 bis 07/2016) vermehrt auftrat. Die Spättoxizität trat vor Allem bei Frauen mit kombinierter Therapie auf, d.h. IORT plus perkutaner Ganzbrustbestrahlung. Patientinnen mit einer alleinigen IORT waren seltener davon betroffen. Besonders häufig waren hier Retraktionen der Narbe, Ölzysten und Schmerzen vorhanden. Des Weiteren zeigte sich, dass unter Verwendung kleinerer Applikatoren weniger Ölzysten und Narbenretraktionen auftraten, obwohl statistisch nicht signifikant. Außerdem litten ältere Frauen seltener unter Ödemen und Zysten.

## **5.2. Diskussion der Methode**

Die Daten der 214 mit IORT therapierten Patientinnen wurden retrospektiv erfasst. Die Daten wurden den klinikinternen Akten, sowie externen Arztbriefen entnommen. Des Weiteren wurde ein Teil der Patientinnen telefonisch interviewt. Die Klassifikation der Nebenwirkungen erfolgte nach der CTCAE Skala.

In der Analyse des Outcomes wurde das Kollektiv nach verschiedenen Gesichtspunkten unterteilt. Zum einen in eine frühere und spätere Gruppe, unterteilt nach der Targit-A-Publikation 2010<sup>83</sup>, in Studienpatientinnen und Patientinnen außerhalb von Studien, sowie in Frauen, die eine alleinige IORT erhielten und solche, welche eine kombinierte Therapie erhielten.

Im Median betrug das Follow-up 3,9 Jahre und bei 96% unserer Patientinnen konnte zumindest eine Aussage über den Survival Status getroffen werden.

Jedoch unterschied sich die Follow-up-Zeit zwischen der frühen Gruppe mit 8,1 Jahren im Median stark von der zweiten Gruppe mit 3,1 Jahren. Dies begründete sich darin, dass die Patientinnen über einen langen Zeitraum von zehn Jahren behandelt worden waren. Diese sehr unterschiedlich lange Follow-up-Zeit war auch bei der Berechnung von Lokalrezidiven und der Überlebensrate zu berücksichtigen.

Außerdem war die unterschiedliche Zeitspanne zwischen OP und Evaluierungszeitpunkt bei der Bewertung aktueller Probleme zu beachten. Da diese teilweise in der letzten Nachsorgeuntersuchung oder am Telefon erfragt wurden, ist bei den zu einem späteren Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum therapierten Patientinnen der Abstand zur OP sehr viel geringer, als bei den früh behandelten Frauen.

Eine Limitation dieser Untersuchung war, dass die Daten nicht standardisiert erhoben wurden. Die Angaben zu aktuellen Problemen waren beispielsweise zum Teil gynäkologischen Befunden entnommen und zum anderen Teil den Berichten der strahlentherapeutischen

Nachsorgeuntersuchungen. Des Weiteren wurden diese Angaben bei ca. 30% durch telefonische Befragung der Patientinnen erhoben. Somit war die Erhebung der Daten nicht standardisiert erfolgt. Besonders bei den telefonischen Angaben war von einer subjektiven Verzerrung auszugehen. Diese Daten wurden dann nach CTCAE klassifiziert.

Durch diese anamnestische Datenerhebung war zudem keine Auswertung der Kosmetik möglich. Zwar gab es bei 136 Patientinnen Fotos, jedoch waren diese nicht standardisiert, z.T. im Stehen und z.T. im Liegen aufgenommen und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten. So war eine Bewertung der Kosmetik nicht möglich.

Als Single-Center-Ergebnisdarstellung war unser Patientinnenkollektiv kleiner, als in der multizentrischen Targit-A-Studie.<sup>83</sup> Eine vergleichbare Fallzahl wiesen die Single-center Ergebnisse aus Heidelberg/Mannheim oder Hamburg auf.<sup>45, 79, 96</sup> Sowohl die Lokalrezidivrate und das Überleben, als auch die Rate an akuter und chronischer Toxizität wurde mit anderen aktuellen Publikationen verglichen.

Insbesondere mit den Ergebnissen aus Mannheim war ein guter Vergleich des gesamten Kollektivs möglich, da sowohl in ihrem als auch in unserem Zentrum die Mischung zwischen Boost Patienten und Patienten mit alleiniger IORT ähnlich war (Mannheim: IORT allein 29,3%; IORT als Boost: 70,7%; München: IORT allein: 34%; IORT als Boost: 66%).<sup>79</sup>

Die analysierte Gruppe hatte ein medianes Follow-up von knapp vier Jahren. Von zukünftigem Forschungsinteresse könnte eine Betrachtung eines längeren Follow-up sein, im Verlauf die Langzeitergebnisse, besonders bezüglich der lokalen Kontrolle und der chronischen Toxizität.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1. Primäres Outcome: Lokale Kontrolle und Überleben**

Insgesamt wurde in unserem Kollektiv bei vier Frauen ein Lokalrezidiv gefunden, was einer Lokalrezidivrate von 2% entspricht, da bei 13 Frauen (6,1%) kein Follow-up vorlag. Davon traten zwei Lokalrezidive im Quadranten des Primärtumors auf. Zusätzlich erlitten zwei Patientinnen ein Lymphknotenrezidiv (1%). Sieben Frauen erlitten Fernmetastasen (3,5%). Bei 205 Frauen konnte der Survival-Status bestimmt werden. Von ihnen waren insgesamt neun Frauen (4,3%) verstorben. Brustkrebsbezogen verstarben gesichert vier Frauen, die alle vorher metastasiert waren (2%). Zusätzlich erlagen zwei Frauen unter hoher Wahrscheinlichkeit den Folgen ihres metastasierten Brustkrebses im Ausland. Diese berücksichtigend, liegt die Gesamtmortalität bei 5,4% und die brustkrebsbezogene Sterblichkeit bei 2,9%.

Im Vergleich zwischen der früheren und der späteren Therapiegruppe fiel auf, dass die Patientinnen in der Gruppe I ein schlechteres Outcome hatten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Lokalrezidivrate der Gruppe I lag bei 4,2% und in der Gruppe II bei nur 1,3%, ( $p=0,3$ ). Die Rezidive traten im median 1,5 Jahre nach der ersten OP (1,2J-3,5J) auf, somit ist die kürzere Nachbeobachtungszeit der Patientinnen in der Gruppe II hier von zentraler Bedeutung und könnte die Ergebnisse beeinflussen. Im Median lag die Nachbeobachtungszeit in Gruppe I bei 8,1 Jahren und in Gruppe II bei 3,1 Jahren. Somit war davon auszugehen, dass in der späteren Gruppe noch weitere Lokalrezidive und Metastasen auftreten werden.

Andere Ursachen für eine schlechtere lokale Kontrolle waren z.B. die Durchführung einer Nachresektion. Frauen, welche eine Nachresektion erhalten hatten, entwickelten in 2,6% der Fälle ein Lokalrezidiv, Patientinnen, welche nach der ersten OP tumorfrei waren, erlitten nur in 1,8% der Fälle ein Lokalrezidiv ( $p=0,8$ ). In der früheren Gruppe hatten insgesamt 28,6% der Frauen eine Nachoperation und in der Gruppe II nur 16% der Patientinnen, ( $p=0,05$ ).

Des Weiteren könnten andere krankheitsbeeinflussende Einflüsse, die bei uns nicht erhoben wurden, wie Vorerkrankungen, unterschiedlich verteilt sind.

#### **5.3.1.1. Vergleich zu anderen Publikationen**

Die Lokalrezidivraten unseres Kollektivs waren sowohl nach alleiniger IORT, als auch nach IORT als Boost sehr niedrig. Insgesamt ist die Prognose bei frühem Mammakarzinom gut, dies spiegelt sich auch in den Daten anderer Publikationen wieder (s. Tabelle Nr. 19). Es zeigte sich sowohl bei uns, als auch bei Valente<sup>88</sup>, dass die Patientinnen, die eine IORT kombiniert mit EBRT erhielten, weniger Lokalrezidive auftraten, als die alleinig mit IORT therapierten Frauen. Auch in der Targit-A-Studie<sup>72</sup> wurde eine höhere Lokalrezidivrate der alleinig durch IORT therapierten Patientinnen im Vergleich zu den kombiniert behandelten Patientinnen verzeichnet.<sup>83</sup> Für die EBRT Patientinnen lag die Lokalrezidivrate bei Vaidya<sup>83</sup> mit 0,95% allerdings deutlich niedriger als in anderen Publikationen mit 1,3-1,5%.<sup>47, 72</sup>

Im Vergleich zu anderen Methoden der Teilbrustbestrahlung war unsere Lokalrezidivrate vergleichbar mit den Daten, die Silverstein<sup>71</sup> für die IORT mittels XOFT-System (auch 50 Kv) publiziert hat.

Die robustesten Ergebnisse für die Teilbrustbestrahlung lagen für die Multikatheter-Brachytherapie vor. Diese zeigte eine geringere Lokalrezidivrate (1,3%), als unsere alleinig durch IORT therapierten Frauen.<sup>77</sup> Eine Rate, die vergleichbar war mit unseren Frauen, die eine IORT mit anschließender perkutaner Radiotherapie bekommen haben. Frauen, die mit

IOERT<sup>90</sup> behandelt wurden, schienen deutlich mehr Lokalrezidive (6,8%) zu bekommen, als Patientinnen, die mit IORT, XOFT oder Brachytherapie behandelt wurden. Hier lagen jedoch diverse methodische Limitationen vor.

Die Brustkrebsbezogene Mortalität unterschied sich in unserem Kollektiv kaum zwischen den Frauen, die eine alleinige IORT bekamen und den kombiniert therapierten Patientinnen. Unsere Brustkrebsmortalität war vergleichbar mit der von Vaidya<sup>83</sup> berichteten, jedoch höher als die aus Hamburg<sup>96</sup> oder die von Valente<sup>88</sup> genannten Zahlen. Dabei war zu beachten, dass bei Valente<sup>88</sup> die mediane Nachbeobachtungszeit mit 1,9 Jahren deutlich unter unserer Follow-up-Zeit von 3,9 Jahren liegt.

Publikation (Follow-up-Zeit)	Lokalrezidive	Metastasen	Brustkrebs-mortalität	Gesamt-mortalität
<b>München 2017</b>				
gemittelt für IORT allein und als Boost	2%	3,5%	2,9%	5,4%
IORT	3,1%	5,0%	2,9%	7,1%
IORT als Boost	1,5%	3,1%	3,0%	3,8%
<b>Vaidya 2014 (4J)<sup>86</sup></b>				
IORT	1,2%	x	2,6%	3,9%
EBRT	1,0%	x	1,9%	5,3%
<b>Hamburg 20xx (5J)<sup>96</sup></b>				
IORT als Boost	1,5%	2,0%	0,0%	0,0%
<b>Valente 2016 (1,9J)<sup>88</sup></b>				
gemittelt für IORT allein und IORT als Boost	2,3%	0,3%	0,1%	1,8%
IORT	2,4%	x	x	x
IORT als Boost	0,9%	x	x	x
<b>Blank 2010 (3,1J)<sup>5</sup></b>				
IORT als Boost	2,5%	5,6%	x	4,1%
<b>Kunkler 2015 (5J)<sup>47</sup></b>				
BET mit EBRT	1,3%	x	x	x
<b>Smith 2014 (5J)<sup>72</sup></b>				
BET mit EBRT	1,5%	x	x	x

<b>Veronesi 2013 (5,8J) <sup>90</sup></b>				
IOERT	6,8%	5,1%	3,5%	5,2%
EBRT	0,9%	5,3%	3,1%	4,7%
<b>Silverstein 2017 (4,3J) <sup>71</sup></b>				
IORT mit XOFT	3,4%	0,0%	0,0%	2,0%
<b>Strnad 2016 (6,6J) <sup>77</sup></b>				
Brachytherapie	1,3%	0,8%	0,6%	4,1%

*Tabelle 19: Vergleich der Outcomes mit anderen Publikationen*

Ein weiterer Unterschied zu den Ergebnissen der Targit-A Studie lag in der Gesamtmortalität.<sup>83</sup> Hier stellte Vaidya für IORT Patientinnen eine erniedrigte Gesamtmortalität durch weniger brustkrebs-unabhängige Todesfälle dar. Dies ließ sich durch eine genaue Analyse der Todesursachen auf eine geringere Sterblichkeit in Folge von kardialen Nebenwirkungen zurückführen. Diese wiederum sah Vaidya als Folge der Ganzbrustbestrahlung an. In unserem Kollektiv hingegen starben von den allein mit IORT therapierten Patientinnen mehr Patientinnen an brustkrebs-unabhängigen Ursachen, welches die Zahlen für die Gesamtmortalität steigen lässt, als in der kombiniert therapierten Gruppe. Ein möglicher Grund hierfür lag eventuell in der verschiedenen Altersstruktur. Bei Vaidya war die Altersstruktur in der IORT Gruppe ähnlich zur EBRT Gruppe mit einem Median von 63 Jahren. Bei uns hingegen waren die Patientinnen mit alleiniger IORT im Median mit 73,9 Jahren knapp 14 Jahre älter, als die kombiniert therapierten Frauen. Hier lag eindeutig ein Selektions-Bias vor. Da mit steigendem Alter eine erhöhte Morbidität und Mortalität assoziiert ist, ist es zu erwarten, dass in der Gruppe mit älteren Patientinnen mehr Todesfälle auftreten.<sup>64, 65</sup>

### **5.3.2. Sekundäres Outcome: Toxizität**

#### **5.3.2.1. Akute Toxizität**

Von den an der LMU therapierten Patientinnen litten 11,3% (24 von 212) unter einer akuten Nebenwirkung der Therapie in den ersten 30 postoperativen Tagen. Besonders häufig traten Serome (3,3%), Abszesse (2,8%) und Hämatome (2,8%) auf.

Außerdem zeigte sich in der frühen Therapie-Gruppe ein vermehrtes Auftreten der akuten Nebenwirkungen (14,6% zu 10,4% in der späteren Gruppe, (p=0,42).

Alle Nebenwirkungen könnten sowohl durch die OP, als auch durch die Radiotherapie entstehen. Da für Tumoroperationen eine höhere Fallzahl mit besserem Outcome korreliert,

wäre es möglich, dass die verminderte Nebenwirkungsrate in der späteren Gruppe eine Folge einer verbesserten OP-Technik oder einer Lernkurve ist.<sup>34</sup> Dafür könnte auch sprechen, dass in der ersten Gruppe im Schnitt eine Patientin pro Monat operiert wurde, während in der zweiten Gruppe 2,5 Operationen pro Monat stattfanden.

Diese Aspekte könnten auch erklären, warum die akuten Nebenwirkungen in der Studiengruppen höher waren, als in der Gruppe die außerhalb der TARGIT-A-Studie behandelt wurden (Studienpatientinnen: 15,4% Grad 2-4 CTCAE; andere Patientinnen: 9,5%),

Ein anderer möglicher Grund war, dass in der ersten Gruppe im Schnitt größere Applikatoren, bei nur leicht größerer medianer Tumorgöße, verwendet wurden. Das könnte daran liegen, dass mit dem anfangs in der TARGIT-A Studie geforderten Sicherheitsabstand von 1cm die entstandenen Wundhöhlen größer waren und somit die Applikatoren größer gewählt wurden. Später wurde der überwiegende Anteil der Patientinnen außerhalb der Studie mit IORT als Boost therapiert. Hier wurde laut damals aktueller Leitlinie ein Sicherheitsabstand von  $\geq 1$ mm angestrebt.<sup>51</sup> Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang, jedoch haben Patientinnen mit kleineren Applikatoren ( $\leq 3,5$ ) seltener akute Wundheilungsstörungen (Applikatoren  $\leq 3,5$ cm: 10,6%; Applikatoren  $> 3,5$ cm: 12,5%).

Das könnte auch erklären warum die akute Toxizität in der kombiniert therapierten Gruppe geringer war, als in der Gruppe mit den alleinig durch IORT therapierten Frauen (Boost: 10,3%; IORT allein: 12,7%) und auch die klinisch signifikanten Nebenwirkungen deutlich vermindert (Boost: 2,2%; IORT alleine 8,5%) waren. Die Patientinnen der kombiniert therapierten Gruppe hatten im Median kleinere Applikatoren. Die kombiniert therapierten Frauen hatten zu 68,4% Applikatoren  $\leq 3,5$  cm, die IORT allein Patientinnen nur zu 50,7%.

Auch Einflüsse von nicht erhobenen Variablen, wie Nikotinkonsum oder ein erhöhter Body-Mass-Index, könnten die Wundheilung negativ beeinflussen.<sup>17, 73</sup> Leider wurde diese Information nicht erfasst. Insgesamt zeigte sich in unserem Kollektiv, wie auch bei Tuschy<sup>80</sup>, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von akuten Nebenwirkungen hatte (Patientinnen  $\leq 64$ J: 11,8% akute Toxizität; Patientinnen  $> 64$ J: 10,7% akute Toxizität;  $p=0,8$ ).

#### **5.3.2.1.1. Vergleich zu anderen Publikationen**

Wie auch in unserem Kollektiv, waren in anderen Publikationen für die Nebenwirkungen der Brusterhaltenden Operation Serome, Hämatome und Abszesse die häufigsten Nebenwirkungen.<sup>23, 45, 83, 88</sup> Vaidya<sup>83</sup> stellte 2010 in der Publikation zur Targit-A-Studie bei

17,6% der IORT Patientinnen akute Nebenwirkungen fest, während bei uns nur 11,3% der Frauen betroffen waren.

Ein genauer Vergleich zwischen unseren Patientinnen, den Boost-Patientinnen aus Mannheim<sup>45</sup> und der Publikation von Valente<sup>88</sup> zeigte eine ähnliche Rate und Häufung der akuten Toxizität. Bei Patientinnen, die mit XOFT<sup>24</sup> therapiert wurden, kam es sogar in 21% zu akuten Komplikationen.<sup>28</sup>

Häufige Akute Toxizität	München	Kraus-Tiefenbacher <sup>45</sup>	Valente <sup>88</sup>
Serom	3,3%		9%
Hämatom	2,8%	6% (Hämatome + Serome)	1,5%
Abszess	2,8%	0	2,8%
Nachblutung	0	0	0
Wunddefekt	0,5%	2,4%	0
Mastitis	0,9%	2,4%	0

Tabelle 20: Vergleich akuter Toxizitäten mit anderen Publikationen

Des Weiteren wurde in der Targit-A-Publikation eine Unterteilung in klinisch signifikante Komplikationen und eine „Major Toxicity“ unternommen. Zu diesen Nebenwirkungen zählten jegliche Komplikationen, die chirurgische Interventionen benötigen, sowie Serome mit mehr als drei Aspirationen, Wundinfektionen mit intravenöser Antibiose oder chirurgischer Sanierung, eine Hautreaktion  $>2$  RTOG, sowie eine verzögerte Wundheilung.<sup>83</sup> Hier war erkennbar, dass die signifikanten Komplikationen nach alleiniger IORT zwischen München und Vaidya vergleichbar waren (8,5% vs. 5,4%-8,2%) und höher als bei der Patientinnen ohne IORT (d.h. nach alleiniger EBRT). Im Vergleich zwischen dem Münchener und Mannheimer Kollektiv, je ca. 70% Boost-Patientinnen und 30% alleinige IORT Patientinnen, fiel ebenfalls eine lediglich marginal unterschiedliche Komplikationsrate auf (München 4,2% vs. 3,8%).<sup>79</sup> Auch die mit XOFT<sup>24</sup> therapierten Frauen zeigten eine ähnlich hohe Rate an klinisch signifikanten Komplikationen.

Zentrum	Klinisch signifikante Komplikationen
München gesamt	4,2%
München IORT	8,5%
München BOOST	2,2%
Kraus-Tiefenbacher <sup>45</sup>	3,8%



Vaidya IORT <sup>83</sup>	5,4-8,2%*
Vaidya EBRT <sup>83</sup>	4,8-6,7%*
XOFT <sup>24</sup>	4,6%

*Tabelle 21: Vergleich signifikanter Komplikationen mit anderen Publikationen*

\* Die Zahl ist nicht genau bestimmbar, da in der Targit-A-Publikation von 2010 bei den Patientinnen mit Hautuntergang und Nekrose auch solche eingeschlossen sind, die bereits in den anderen genannt wurden. Bei den Ganzbrust-bestrahlten Patientinnen in Targit-A traten insgesamt bei 4,8-6,7% der Frauen klinisch signifikante Nebenwirkungen auf.<sup>83</sup>

Unter Major Toxicity fielen bei uns 0,5% der Frauen (eine der 214). Diese Patientin litt an einer Wundheilungsstörung nach einer Hautnekrose im Sinne einer Grad 4 Strahlenreaktion. Interessant war, dass diese Patientin eine alleinige IORT erhielt, daher war zu mutmaßen, dass es bei dieser Patientin nach dem Fixieren des Applikators zu einem Kontakt zwischen Applikator und Hautoberfläche kam.

Bei Vaidya in der IORT Gruppe hatten 3,3% der Frauen eine Major Toxicity und in der EBRT Gruppe 3,9%.<sup>83</sup> Im Mannheimer Kollektiv waren aus den publizierten Daten keinerlei Nebenwirkungen dieser Kategorie erkennbar.<sup>79</sup> Somit ließ sich feststellen, dass die akute Toxizität in den verschiedenen Zentren ca. ähnlich häufig vorkommt.

#### **5.3.2.2. Subakute Toxizität**

Unter subakuter Toxizität waren bei uns alle Therapienebenwirkungen gefasst, die zwischen Tag 31 und Tag 90 enthalten sind. Insgesamt waren zu diesem Zeitraum wenige Publikationen zu finden, sodass lediglich ein Vergleich zum Mannheimer Zentrum stattfinden konnte.

##### **5.3.2.2.1. Vergleich zu anderen Publikationen**

Ein Vergleich mit den Mannheimer Boost-Patienten nach zwei Monaten zeigte, dass eine ähnliche Quote an Seromen und Hämatomen (2,2% bei und 2,4% in Mannheim) zu beobachten war.<sup>46</sup>

### **5.3.2.3. Chronische Toxizität**

In unserem Kollektiv litten 56% der Patientinnen unter mindestens einer Spätfolge. Besonders häufig lagen Retraktionen (27%), Ölzysten (20,9%) oder Schmerzen (18,3%) vor. Es zeigte sich, dass Frauen der frühen Therapiegruppe etwas häufiger betroffen waren (Gruppe I: 58,7%, Gruppe II: 55,2%,  $p=0,45$ ). Mögliche Erklärungen hierfür könnten, wie schon bei den akuten Toxizitäten diskutiert, eine größere Routine in der späteren Gruppe und dadurch weniger Nebenwirkungen sein.

Zudem zeigte sich, dass die Patientinnen, die eine kombinierte Therapie aus IORT und perkutaner Bestrahlung erhielten, eine deutlich höhere Spättoxizität aufwiesen (IORT allein: 47,5%; IORT+ pRT: 61,4%,  $p=0,08$ ). Insbesondere hatten diese mehr Hyperpigmentierungen ( $p=0,02$ ), Narbenretraktionen ( $p=0,05$ ), Ödeme ( $p=0,06$ ), Serome ( $p=0,06$ ) und Schmerzen ( $p=0,03$ ) als die Frauen, die mit alleiniger IORT therapiert wurden.

Die Hyperpigmentierung war als direkte Folge der Bestrahlung der Haut zu werten, und kam fast ausschließlich in der kombiniert therapierten Gruppe vor.

Für die vermehrten Spättoxizitäten könnte auch eine etwas schlechtere Ausgangssituation der Boost-Patientinnen verantwortlich gewesen sein. Der Tumor war im Schnitt geringfügig größer (Boost: 1,6 cm; IORT allein: 1,4cm), es waren häufiger Lymphknoten betroffen (Boost N+: 20,9%; IORT allein N+: 14,3%) und der Tumor war häufiger G2 oder G3 klassifiziert (Boost: 85,2%; IORT allein: 74,3%). Außerdem erhielten die Frauen mit Boost, viel häufiger eine Chemo-Therapie als in der anderen Gruppe (Boost: 34%; IORT allein: 5,7%). Patientinnen <64 Jahre wiesen häufiger Retraktionen auf ( $\leq 64$  Jahre: 34%;  $>64$  Jahre: 29,7%,  $p=0,8$ ), jedoch wurden diese auch häufiger kombiniert therapiert ( $\leq 64$  Jahre: 80,5%;  $>64$  Jahre: 49%,  $p<0,001$ ). Auch wurden Nicht-Studienpatientinnen signifikant häufiger mit einer kombinierten Therapie behandelt als Studienteilnehmerinnen (47,8% vs. 70,4%,  $p=0,005$ ), was dazu führen konnte, dass die Studienpatientinnen auch eine niedrigere Fibrose-Rate hatten (Studie: 4,5%; Nicht-Studie: 15,6%,  $p=0,1$ ) und weniger Serome ( $p=0,001$ ). Die Ödembildung wurde nicht durch das Vorliegen einer Lymphknotenoperation oder einer Nachresektion beeinflusst,  $p=0,9$ .

#### **5.3.2.3.1. Vergleich zu anderen Publikationen**

Auch die Daten aus Mannheim zeigten, dass Teleangiektasien, Retraktion und Schmerzen bei Patientinnen mit kombinierter Therapie häufiger vorkamen.<sup>75</sup> Da hier keine genauen Zahlen der IORT allein Gruppe publiziert waren, war ein Vergleich zu unseren Ergebnissen nicht möglich. Jedoch waren insgesamt unsere alleinig durch IORT therapierten Patientinnen

weniger von späten Nebenwirkungen betroffen. Ein genauerer Vergleich war zwischen den Boost-Patientinnen möglich.<sup>5, 96</sup>

<b>Chronische Toxizität</b>	<b>LMU</b>	<b>Hamburg<sup>96</sup></b>	<b>Blank<sup>5</sup></b>
Patientenzahl	136 Patientinnen	137 Patientinnen	58 Patientinnen
medianes Follow up	3,7 Jahre	5 Jahre	5 Jahre
Narbenretraktion	37%	15,9%;	29,3%
Schmerz	24,4%	10,6%;	22,40%
Serom	19,7%		0
Ölzysten	18,9%	2,3%	0
Klinische Fibrose	15,8%	12,8%;	17%
Hyperpigmentierung	16,5%	18,2%	5,2%
Ödem	12,6%	3%	5,2%
Teleangiektasien	7,1%	9,1%;	12,1%

*Tabelle 22: Vergleich chronischer Toxizitäten mit anderen Publikationen*

Insgesamt zeigten sich für die einzelnen Spättoxizitäten vermehrt stark divergierende Häufigkeiten. Dabei war zu beachten, dass alle Single-center Ergebnisse über geringe Patientenzahlen verfügen und so zufällige Häufungen stärker ins Gewicht fallen.

Die Daten unseres Zentrums zu Schmerzen stimmen sehr gut mit den von Blank publizierten Ergebnissen überein und auch in der Literatur wurde bei bis zu 20% der Patientinnen drei Jahre nach der Boost-Therapie von Schmerzen berichtet.<sup>25</sup> Des Weiteren war die Fibrose-Rate überall ähnlich, genau wie die Angabe der Teleangiektasien. In unserem Kollektiv kam es häufiger zu Retraktionen. Da diese jedoch oft am Telefon erfragt wurden, könnte es sein, dass diese von den Patientinnen überbewertet wurden.

Unsere höhere Ödem-Rate war ebenfalls mit der Literatur vereinbar, da hier bei 15-20% der Patientinnen drei Jahre nach der brusterhaltenden Operation mit Radiotherapie ein Lymphödem vorlag.<sup>25</sup>

Das häufigere Auftreten von Seromen und Ölzysten könnte evtl. mit einem kürzeren OP-Follow-up Abstand zusammengehangen haben, da Serome häufig postoperativ auftreten und die Indurationen eine frühe Folge einer Bestrahlung sind.

Für die mit XOFT therapierten Patientinnen waren deutlich niedrigere Raten an Spättoxizitäten publiziert. Hier litten nur 13% der Patientinnen an chronischen Nebenwirkungen.<sup>24</sup>

Damit waren unsere beobachteten späten Nebenwirkungen sowohl mit den Ergebnissen anderer Zentren vergleichbar, als auch mit Angaben aus der Literatur.

## **6. Zusammenfassung**

Diese Arbeit stellt die Langzeitergebnisse von zehn Jahren intraoperativer Radiotherapie an der LMU dar. Insgesamt wurden im betrachteten Zeitraum, zwischen 2006 und 2016, 214 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom mittels IORT als alleinige Therapie oder IORT mit anschließender perkutaner Radiotherapie behandelt. Besonderes Augenmerk wurde auf die Lokalrezidivrate und das Überleben der Patientinnen gelegt. Des Weiteren wurde die akute, subakute und chronische Toxizität der Therapie analysiert.

Für die Auswertung wurde das Patientinnenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, aufgeteilt nach dem Zeitpunkt der Publikation der Targit-A-Studie in 2010. Gruppe I umfasst die Patientinnen, die vor August 2010 therapiert wurden (hauptsächlich Studienpatientinnen) und Gruppe II alle Frauen, welche später behandelt wurden.

Die retrospektive Analyse erfolgte mittels Auswertung der Patientenakten und durch telefonische Interviews. Die Daten wurden in Excel tabellarisiert und mittels SPSS ausgewertet.

Insgesamt zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 2% und eine brustkrebsbezogene Mortalität von 2-2,9%. Die Gesamtmortalität betrug 4,3-5,4%.

Dabei schnitten nach August 2010 therapierte Patientinnen geringfügig besser ab, sodass möglicherweise eine größere Routine in der Durchführung der IORT, von chirurgischer und strahlentherapeutischer Seite, vorteilhaft für die Patientinnen war. Dies könnte ebenfalls das häufigere Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen in der früheren Therapiegruppe erklären. Des Weiteren zeigte sich, dass die Patientinnen, welche eine Nachresektionen erhalten hatten (vor oder nach der IORT), eine höhere Lokalrezidivrate zeigten.

Insgesamt litten 11,3% der Patientinnen an einer akuten Nebenwirkung und 4,2% an einer klinisch signifikanten Nebenwirkung. Besonders häufig traten Serome (3,3%), Abszesse (2,8%) und Hämatome (2,8%) auf. Hierbei zeigte sich, dass kleinere Applikatoren tendenziell etwas seltener zu akuten Wundheilungsstörungen führten (ohne statistische Signifikanz).

Chronisch litten 56% der Patientinnen mindestens unter einer Nebenwirkung Grad 1-2, besonders häufig waren Retraktionen (27%), Ölzysten (20,9%) oder Schmerzen (18,3%). Hier zeigte sich, dass Patientinnen mit einer kombinierten IORT und perkutanen Radiotherapie

signifikant vermehrt Spätebenwirkungen hatten, was auf eine höhere Strahlendosis zurückzuführen war.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. In: Koch-Institut ZfKiR (ed.). Berlin. 2016.
2. Astor MB, Hilaris BS, Gruerio A et al. Preclinical studies with the photon radiosurgery system (PRS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 809-13.
3. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007; 25(22): 3259-65.
4. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(1): 47-56.
5. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. Ann Surg Oncol 2010; 17 Suppl 3: 352-8.

6. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 1998-2005.
7. Bowden SJ, Fernando IN, Burton A. Delaying radiotherapy for the delivery of adjuvant chemotherapy in the combined modality treatment of early breast cancer: is it disadvantageous and could combined treatment be the answer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18(3): 247-56.
8. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6(6): 229-39.
9. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(14): 1502-6.
10. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32(21): 2255-69.
11. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157(2): 363-371.
12. Chen PY, Vicini FA, Benitez P et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: a method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106(5): 991-9.
13. Clark RM, Wilkinson RH, Mahoney LJ et al. Breast cancer: a 21 year experience with conservative surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8(6): 967-79.
14. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-106.
15. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10099): 1048-1060.
16. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(11): 987-98.

17. de Blacam C, Ogunleye AA, Momoh AO et al. High body mass index and smoking predict morbidity in breast cancer surgery: a multivariate analysis of 26,988 patients from the national surgical quality improvement program database. *Ann Surg* 2012; 255(3): 551-5.
18. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01). *Strahlenther Onkol* 2014; 190(7): 646-53.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1444-55.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-16.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-84.
22. Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2015; 22(Suppl 1): S67-81.
23. El-Tamer MB, Ward BM, Schiffner T et al. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. *Ann Surg* 2007; 245(5): 665-71.
24. Epstein M, Silverstein M, Lin K et al. Acute and Chronic Complications in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(10): 3304-9.
25. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol* 2011; 50(2): 187-93.
26. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233-41.
27. Fisher B, Jeong JH, Bryant J et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 2004; 364(9437): 858-68.

28. Fisher ER, Anderson S, Redmond C et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(3): 161-6.
29. Fitzal F, Filipits M, Rudas M et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1405-10.
30. Gesellschaft RK-Iud, e.V. deKiD. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017. Berlin.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am: 10.08.2018)
31. Grabau DA, Jensen MB, Blichert-Toft M et al. The importance of surgery and accurate axillary staging for survival in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(6): 499-507.
32. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1098-107.
33. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(4): 331-41.
34. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137(6): 511-20.
35. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1086-94.
36. Helmholtz-Gemeinschaft DKid, Krebs und demografischer Wandel – eine Herausforderung. 2013. Heidelberg.  
[https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/download/dkfz\\_pm\\_13\\_07.pdf](https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/download/dkfz_pm_13_07.pdf) (abgerufen am: 12.10.2018)



37. Holland R, Veling SH, Mravunac M et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56(5): 979-90.
38. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46(18): 3219-32.
39. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3): 717-30.
40. Hughes KS, Schnaper LA. Can older women with early breast cancer avoid radiation? *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 235-7.
41. Jones HA, Antonini N, Hart AA et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4939-47.
42. Jung W, Kang E, Kim SM et al. Factors Associated with Re-excision after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2012; 15(4): 412-9.
43. Keshtgar MR, Williams NR, Bulsara M et al. Objective assessment of cosmetic outcome after targeted intraoperative radiotherapy in breast cancer: results from a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(3): 519-25.
44. Koch-Institut ZfKiR. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Berlin. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am: 11.10.2018).
45. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer -- acute toxicity. *Onkologie* 2006; 29(3): 77-82.
46. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, SCHEDA A et al. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2): 377-81.
47. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 266-73.

48. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63(10): 1912-7.
49. Lauer MS, D'Agostino RB, Sr. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369(17): 1579-81.
50. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) DKeVDuDKD. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL.  
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 12.10.2018).
51. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVu, e.V. DK. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 3.0, 2012 AWMF Registernummer: 032 – 045OL  
<https://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf> (abgerufen am: 05.06.2018).
52. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): 698-703.
53. Machtay M, Lanciano R, Hoffman J et al. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 43-8.
54. Malek D, Kaab-Sanyal V. Implementation of the German Mammography Screening Program (German MSP) and First Results for Initial Examinations, 2005-2009. *Breast Care (Basel)* 2016; 11(3): 183-7.
55. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A et al. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol* 2015; 114(1): 42-9.
56. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004; 90(7): 1343-8.
57. München T. Manual Mammakarzinome. 15. Auflage. 2015. München
58. Murphy CT, Li T, Wang LS et al. Comparison of Adjuvant Radiation Therapy Alone Versus Radiation Therapy and Endocrine Therapy in Elderly Women With Early-

- Stage, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Surgery. Clin Breast Cancer 2015; 15(5): 381-9.
59. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini FA et al. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. Am J Surg 2009; 198(1): 83-91.
  60. Polgar C, Ott OJ, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18(2): 259-268.
  61. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010; 94(3): 264-73.
  62. Renton SC, Gazet JC, Ford HT et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol 1996; 22(1): 17-22.
  63. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993; 5(5): 278-83.
  64. Robert-Koch-Institut. Gesundheit und Krankheit im Alter. 2009. Berlin.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter\\_gesundheit.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.pdf?_blob=publicationFile) (abgerufen am: 08.08.2018).
  65. Robert-Koch-Institut. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Heft 52. 2011. Berlin.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/sterblichkeit.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/sterblichkeit.pdf?_blob=publicationFile) (abgerufen am: 08.08.2018).
  66. Robert-Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010. Berlin.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?_blob=publicationFile) (abgerufen am: 14.10.2018).

67. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 963-8.
68. Schiller DE, Le LW, Cho BC et al. Factors associated with negative margins of lumpectomy specimen: potential use in selecting patients for intraoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(3): 833-42.
69. Sedlmayer F, Rahim HB, Kogelnik HD et al. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(5): 1133-9.
70. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(7): 931-41.
71. Silverstein MJ, Epstein MS, Lin K et al. Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Early Breast Cancer: A Single Site Trial. *Ann Surg Oncol* 2017.
72. Smith SL, Truong PT, Lu L et al. Identification of patients at very low risk of local recurrence after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(3): 556-62.
73. Sorensen LT, Horby J, Friis E et al. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(8): 815-20.
74. Soror T, Kovacs G, Seibold N et al. Cosmetic changes following surgery and accelerated partial breast irradiation using HDR interstitial brachytherapy : Evaluation by a multidisciplinary/multigender committee. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(5): 367-374.
75. Sperk E, Welzel G, Keller A et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 253-60.
76. Statistisches Bundesamt W, Todesursachen in Deutschland 2015. Fachserie 12 Reihe 4. 2017. Wiesbaden.  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am: 10.10.2018).
77. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ

- carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10015): 229-38.
78. Tsoutsou PG, Belkacemi Y, Gligorov J et al. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist* 2010; 15(11): 1169-78.
  79. Tuschy B, Berlit S, Romero S et al. Clinical aspects of intraoperative radiotherapy in early breast cancer: short-term complications after IORT in women treated with low energy x-rays. *Radiat Oncol* 2013; 8: 95.
  80. Tuschy B, Berlit S, Romero S et al. Influence of age on short-term complications after intraoperative radiotherapy in women after breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 2013; 33(9): 3995-9.
  81. Vaidya A, Vaidya P, Both B et al. Cost Effectiveness Analysis of Targeted Intraoperative Radiotherapy Alone (TARGIT-A) in Early Breast Cancer Patients. *Value Health* 2014; 17(7): A640.
  82. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2): 259-265.
  83. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9735): 91-102.
  84. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(3): 165-73.
  85. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M et al. TARGeted Intraoperative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15(2): 84-91.
  86. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9917): 603-13.
  87. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess* 2016; 20(73): 1-188.

88. Valente SA, Tendulkar RD, Cherian S et al. TARGIT-R (Retrospective): North American Experience with Intraoperative Radiation Using Low-Kilovoltage X-Rays for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(9): 2809-15.
89. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-32.
90. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1269-77.
91. Wegscheider K. [Transferability of study results to health care practice: contribution of different qualitative and quantitative research approaches]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009; 103(6): 381-7.
92. Welzel G, Boch A, Sperk E et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013; 8: 9.
93. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 513-20.
94. Wickberg A, Holmberg L, Adami HO et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(8): 791-7.
95. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2010; 46(1): 95-101.
96. Würschmidt F OS, Friedrichs K, Niendorf A, Kretschmer M, Giro C, Petersen C. IORT-Boost mit 50 kV Photonen beim brusterhaltend operierte Mammakarzinom: Retrospektive Analyse von 137 Patientinnen eines Zentrums mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. . *Strahlentherapie und Onkologie, Abstractband* 2017; 193: 30.

## **8. Danksagung**

Diese Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Professor Belka an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ich danke Herrn Professor Belka ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die Unterstützung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Corradini und Frau Dr. Pazos für die engagierte Betreuung, konstruktiven Diskussionen und hilfreichen Anregungen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinem Freund, meiner Familie und meinen Freunden, die mich mein ganzes Studium unterstützt, ermutigt und aufgeheitert haben.

## 9. Lebenslauf

Name: Sophie Elisabeth Charlotte Mehl

### Ausbildung

10/2012 – ca. 06/2019	Humanmedizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. Staatsexamen 08/2014: Abschlussnote 1,5</li><li>• 2. Staatsexamen 04/2018: Abschlussnote 2</li></ul>
03/2016 – 08/2016	Erasmus-Austauschprogramm an der Università degli studi di Bari Aldo Moro
06/2011	Abitur Gymnasium Hittfeld <ul style="list-style-type: none"><li>• Abschlussnote 1,5</li></ul>

### Praktische Berufserfahrung

05/ 2018 – 04/2019	Praktisches Jahr: <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. Tertial: Chirurgie (Städtisches Krankenhaus Kiel)</li><li>• 2. Tertial: Innere Medizin (Helios Klinikum München West)</li><li>• 3. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe (Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München, Campus Innenstadt)</li></ul>
03/2017	Famulatur: Chirurgie (University of Ruhuna, Galle, Sri Lanka)
09/2016	Famulatur Gynäkologie (Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München, Campus Großhadern)
08/2015	Famulatur Anästhesiologie (Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel)
02/2015	Famulatur Allgemeinmedizin (Praxis Meyermannsweg, Seevetal)



### **Ehrenamtliche Tätigkeiten**

10/2014 – 02/2015	Mitglied bei IMECU (International Medical Culture) an der LMU
10/2013 – 10/2014	Tätigkeit im Ronald McDonald Haus am Herzzentrum München

### **Sprachkenntnisse**

Deutsch	Muttersprache
Englisch	C1 (Aupair-Aufenthalt in London 01/2012 – 04/2012)
Italienisch	B1 (Studienaufenthalt in Bari, Italien 03/2016 – 08/2016)

## 10. Eidesstaatliche Versicherung



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro Medizinische  
Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Mehl, Sophie Elisabeth Charlotte

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

10 Jahre Intraoperative Radiotherapie des frühen Mammakarzinoms  
–Analyse der Langzeitergebnisse in Bezug auf die Lokalrezidivrate,  
das Überleben, sowie akute, subakute und chronische Toxizität

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als  
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle  
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

Frankfurt am Main , 21.08.2020

Sophie Mehl

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin